目次

略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 10
2.6.6.2.1 ラットにおける用量設定試験 10
2.6.6.2.2 ラットにおける主要試験 11
2.6.6.2.3 イヌにおける単回投与用量設定試験 14
2.6.6.2.4 イヌにおける主要試験 15
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 16
2.6.6.3.1 マウス 16
2.6.6.3.2 ラット 19
2.6.6.3.3 イヌ 30
2.6.6.4 遺伝毒性試験 37
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 39
2.6.6.5.1 rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験 39
2.6.6.5.2 ラットにおける 2 年間がん原性試験 40
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 41
2.6.6.6.1 ラット 41
2.6.6.6.2 ウサギ 53
2.6.6.7 局所刺激性試験 54
2.6.6.8 その他の毒性試験 54
2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験 54
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 56
2.6.6.8.3 In vitro 光毒性試験 56
2.6.6.9 考察及び結論 57
2.6.6.10 図表 64
2.6.6.11 参考文献一覧 64

表

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム（主要な試験） 10
表 2.6.6.2-1 XL184 の非臨床単回投与毒性試験 13
表 2.6.6.3-1 XL184 の非臨床反復投与毒性試験 21
表 2.6.6.6-1 XL184 の非臨床生殖発生毒性試験 43

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ALP	Alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
Ang1	Angiopoietin-1〔アンジオポエチン-1〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AUC	Area under the plasma concentration versus time-curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 から無限大までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	0 から t 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein〔－〕
BDC	Bile duct cannulated〔胆管ろう形成〕
BDI	Bile duct intact〔胆管未処置〕
BSEP	Bile salt export pump〔－〕
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来の細胞株
Cave	Concentration average〔平均曝露量〕
CHO	Chinese Hamster Ovary〔－〕
CK	Creatine kinase〔クレアチンキナーゼ〕
CL	Clearance〔クリアランス〕
C_{max}	Maximum plasma concentration〔最高血漿中濃度〕
CPN	Chronic Progressive Nephropathy〔慢性進行性腎症〕
CV	変動係数
CYP	Cytochrome P450〔チトクローム P450〕
DAPI	4', 6-diamino-2-phenylindole, ジアミジノフェニルインドール〔DNA 結合性蛍光色素〕
DMSO	Dimethyl sulfoxide〔ジメチルスルホキシド〕
ECG	Electrocardiographic〔心電図〕
EtOH	Ethanol〔エタノール〕
F	Bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
FBE	Freebase Equivalent〔遊離塩基換算〕
GD	Gestation Day〔妊娠日数〕
GGT	Gamma-Glutamyl Ttransferase〔ガンマグルタミルトランスフェラーゼ〕
GI	Gastrointestinal〔消化管〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準〕
HepG2	ヒト肝細胞癌細胞株
HepG2 hPXR-3A4 細胞	ヒト PXR 受容体及びルシフェラーゼレポーターを含む CYP3A4 応答 DNA 配列を安定的に発現する HepG2 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene〔ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子〕
HGF	Hepatocyte growth factor〔肝細胞増殖因子〕
HMVEC-L	Human Dermal Microvascular Endotherial Cells〔ヒト肺微小血管内皮細胞〕
HPLC	High performance liquid chromatography〔高速液体クロマトグラフィー〕
HPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase〔ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ〕
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration〔50%阻害濃度〕
IHC	immunohistochemical〔免疫組織化学〕
ITD	internal tandem duplication〔遺伝子内縦列重複〕
IV	intraveneously〔静脈内〕

略号	略していない表現又は説明
Ki_{app}	みかけの阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry〔液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法〕
LD	Lactation Day〔授乳〕
LDH	Lactate Dehydrogenase〔乳酸デヒドロゲナーゼ〕
LOQ	limit of quiantitation〔定量下限〕
MATE	Multidrug and toxin extrusion〔－〕
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin〔平均赤血球ヘモグロビン量〕
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration〔平均赤血球ヘモグロビン濃度〕
MCV	Mean Corpuscular Volume〔平均赤血球容積〕
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞〔－〕
MET	Hepatocyte growth factor receptor〔肝細胞増殖因子の受容体チロシンキナーゼ〕
MLD	Minimum Lethal Dose〔最少致死量〕
MM	multiple myeloma〔多発性骨髄腫〕
MPNST	malignat peripheral nerve sheath tumor〔悪性末梢神経鞘腫瘍〕
mRNA	Messenger ribonucleic acid〔メッセンジャーリボ核酸〕
MRP	Multidrug resistance-associated protein〔－〕
MTC	Medullary thyroid carcinoma〔甲状腺髄様癌〕
MTD	Maximum tolerated dose〔最大耐量〕
MVD	mean vascular density〔平均血管密度〕
NA	Not appricable〔該当せず〕
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate〔還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸〕
ND	Not Determined〔未測定〕
NHDF	Normal Human Dermal Fibroblasts〔正常ヒト皮膚線維芽細胞〕
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level〔無毒性量〕
NOEL	No observed effect level〔無影響量〕
NSCLC	Non-small-cell lung cancer〔非小細胞肺癌〕
OAT	Organic anion transporter〔－〕
OATP	Organic anion transporting polypeptide〔－〕
OB	Osteoblast〔骨芽細胞〕
OC	Osteoclast〔破骨細胞〕
OCT	Organic cation transporter〔－〕
Papp	Apparent permeability coefficient〔見かけの透過係数〕
PBS	Phosphate Buffered Saline〔リン酸緩衝液〕
PCE	Polychromatic erythrocyte〔多染性赤血球〕
PEG	Polyethylene glycol〔ポリエチレングリコール〕
p-FA	Para-Fluoroaniline〔パラ-フルオロアニリン〕
P-gp	P-glycoprotein〔P-糖蛋白質〕
PINP	type I procollagen N-terminal propeptide〔I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド〕
pMET	リン酸化 MET
PO	Per os〔経口〕
pRET	リン酸化 RET
q3d	3 日に 1 回
qd	1 日 1 回

略号	略していない表現又は説明
QWBA	Quantitative whole body autoradiography〔定量的全身オートラジオグラフィ〕
RCC	Renal Cell Carcinoma〔腎細胞癌〕
RO	reverse osmosis〔逆浸透〕
RTK	Receptor tyrosine kinase〔受容体型チロシンキナーゼ〕
SD	Sprague-Dawley〔Sprague-Dawley〕
SPA	Special Protocol Assessment〔特定計画書の評価〕
SULT	Sulfotransferase〔ヒト硫酸転移酵素〕
$t_{1/2}$	half-life〔半減期〕
TGI	Tumor growth inhibition〔腫瘍増殖抑制〕
T_{max}	Time to maximum plasma concentration〔最高血漿中濃度到達時間〕
TRACP 5b	Tartrate-resistant Acid phosphatase 5b〔酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b)〕
TUNEL	TdT-mediated dUTP nick end labeling〔タネル染色〕
UV-A	Ultraviolet A〔紫外線 A 波〕
Vd_{ss}	Volumu of distribution at steady state〔定常状態の分布容積〕
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2〔血管内皮細胞増殖因子受容体 2〕
β-NF	β-naphthoflavone〔β-ナフトフラボン〕

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

カボザンチニブリンゴ酸塩（XL184）の経口投与に関連する毒性は、ラット及びイヌにおける主要な〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の〕単回投与試験並びに 2 週間及び 26 週間反復投与試験、ラットにおける受胎能試験、001178-W（rasH2 野生型）マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験、ラットとウサギにおける胚・胎児毒性／催奇形性試験、ラットにおける胚・胎児発生及び新生児発育並びに幼若動物毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、001178-T（トランスジェニック）rasH2 マウスにおける 26 週間がん原性試験、ラットにおける 2 年間がん原性試験及び in vitro 光毒性試験で検討した。代謝物 EXEL-1644 のラットにおける 2 週間反復投与毒性試験も実施した。また、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対する XL184 の影響について、安全性薬理試験において評価した（2.6.2 項）。

ラットを用いた XL184 単回経口投与（用量範囲：100～900 mg/kg/day）における毒性は、一般状態の変化（体表温低下、削痩、呼吸の異常）、肝毒性を示唆する臨床生化学的パラメータの変化〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、コレステロール及び総ビリルビンの増加〕が認められた。消化管（GI）組織、骨髄、リンパ系組織及び雄生殖組織における病理組織学的変化は XL184 に関連すると考えられ、副腎、肺、腎臓及び膵臓の病理組織学的所見は全般的な全身毒性に随伴した変化と判断された。XL184 の 100 mg/kg/day において投薬に起因する病理組織学的変化はみられなかった〔血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48}$）：雄で 1,212,869 ng·hr/mL、雌では AUC を測定しなかった（ND）〕。概略の致死量は雌で 300 mg/kg/day（AUC：ND）、雄で 900 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}48}$ = 3,595,735 ng·hr/mL）であった。

XL184 を最高 2,000 mg/kg/day の用量でイヌに単回経口投与した時に、XL184 に起因する毒性変化はほとんどみられなかった（雄及び雌における $AUC_{0\text{-}48}$ はそれぞれ 414,313 ng·hr/mL 及び 351,553 ng·hr/mL）。投与に関連する一般状態変化は、1000 mg/kg/day 以上の用量における過度の流涎のみであった。2000 mg/kg/day まで体重及び摂餌量の有意な変化はみられなかった。臨床病理学的パラメータの変化には用量依存性はなく、関連する病理組織学的病変はみられなかった。

XL184 を 001178-W（rasH2 野生型）マウスに 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した時の毒性は、5 mg/kg/day 以上の用量で脾臓（リンパ球枯渇）及び骨髄（細胞減少、うっ血／出血）、15 mg/kg/day 以上の用量で腺胃（胃底／幽門上皮過形成、壁細胞／主細胞減少）、胸腺（リンパ球枯渇／壊死）、精巣（精細管変性／萎縮）、卵巣（低形成）及び子宮に病理組織学的変化がみられた。本試験における 5 mg/kg/day 以上の用量での血漿中曝露量（雄及び雌において $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ≥36,200 ng·hr/mL 及び≥21,500 ng·hr/mL）は、XL184 を 60 mg〔遊離塩基換算（FBE）〕の用量で 1 日 1 回投与した日本人がん患者の定常状態での血漿中曝露量（5.3.5.4-1）の 0.5 倍以上であると推定された。

マウスに、XL184 の 1 日 1 回経口投与（5 mg/kg/day）と併用で、代謝物（6-脱メチルアミド結合開裂硫酸体、EXEL-1644）の 1 日 1 回皮下投与（20 mg/kg/day）を 4 週間反復投与した時に、全身に組織毒性はみられなかった。定常状態での XL184 の血漿中曝露量は、雄及び雌

においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ = 21,200 ng·hr/mL 及び 14,900 ng·hr/mL であり、EXEL-1644 の血漿中曝露量は、雄及び雌において $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 229,000 ng·hr/mL 及び 233,000 ng·hr/mL であった。この EXEL-1644 血漿中曝露量は、XL184 を臨床的に意味のある用量（≥100 mg/日）で投与したときの代謝物として EXEL-1644 が到達する血漿中曝露量よりも約 5.4 倍高いと推定される。

XL184 をラットに 1 日 1 回反復経口投与した時の毒性を、2 週間及び 6 ヵ月の投与により評価した。XL184（用量範囲：1～15 mg/kg/day）を 2 週間投与したラットは、一般状態変化（体表温低下、削痩、不規則呼吸、自発運動低下及び糞の変化）、体重及び摂餌量の減少、造血組織、肝臓、消化管及び腎臓における組織病理学的な毒性所見を示した。15 mg/kg/day 投与群（雄において $AUC_{0\text{-}24}$ = 512,771 ng·hr/mL；雌において AUC：ND）において途中死亡がみられた。毒性と考えられる病理組織学的所見が 5 mg/kg/day（リンパ系組織、骨髄、及び腎臓）及び 15 mg/kg/day（副腎、リンパ系組織、骨髄、消化管及び膵臓）の用量で投与したラットにおいてみられた。全ての所見は 28 日間の回復期間後に回復するようであった。1 日 1 回 14 日間の反復経口投与後のラットにおける無毒性量（NOAEL）は 1 mg/kg/day（雄において $AUC_{0\text{-}24}$ = 10,978 ng·hr/mL；雌において AUC：ND）と推定された。

代謝物 EXEL-1644 の主要な 2 週間反復投与毒性試験において、雄及び雌ラットに最高用量 30 mg/kg/day で EXEL-1644 を皮下投与した時、被験物質に関連する死亡、有害な臨床所見、又は有害な臨床病理又は解剖学的病理所見はみられなかった。このときの血漿中曝露量（雄及び雌においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}last}$ = 692,000 ng·hr/mL 及び 460,000 ng·hr/mL）は、臨床的に意味のある用量(≥100 mg/日)の XL184 を投与後に代謝物として達する血漿中曝露量よりも 13.5 倍超高いと推定される。

XL184（用量範囲：0.1～1.0 mg/kg/day）を最長 6 ヵ月間投与したラットにおいて、投薬起因の変化として 1 例の途中死亡及び腎臓の病理組織学的所見が 1 mg/kg/day 投与群でのみみられた。腎組織の病理組織学的変化として、慢性進行性腎症の重症度及び／又は発現率の若干の増加がみられたが、これらは可逆的であり、毒性とはみなされなかった。XL184 を最長 6 ヵ月間 1 日 1 回投与したラットにおける NOAEL は 0.3 mg/kg/day と推定された（雄及び雌においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ = 7,851 ng·hr/mL 及び 14,416 ng·hr/mL）。これらの用量における血漿中曝露量（AUC）は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 0.2 倍以上と推定される。

XL184 をイヌに 1 日 1 回反復経口投与した時の毒性を、2 週間及び 6 ヵ月の投与により評価した。XL184（用量範囲：100～1000 mg/kg/day）を 1 日 1 回 5～7 日間反復投与したイヌにおいて、用量依存的な一般状態変化（嘔吐、異常便、自発運動低下、食欲不振及び重度の脱水等）が明らかであり、瀕死状態となり切迫剖検を施行した。XL184 投与を原因とする病理組織学的所見が骨髄（細胞減少）及びリンパ系組織（脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節におけるリンパ球枯渇／壊死及び消化管全体のパイエル板におけるリンパ球枯渇／壊死を伴う消化管病変）にみられた。さらに食欲不振、脱水及び／又はストレスによる二次的変化と考えられる病理組織学的所見が骨（遠位骨幹端の一次海綿骨の萎縮を伴う成長の停止）、膵臓（空胞化及びチモーゲン顆粒の減少）、胆嚢（分泌物の充満）、眼（角膜炎）及び中枢神経系組織（グリオーシス及び血管周囲性単核細胞浸潤）にみられた。100 mg/kg/day を投与した回復群の雄では投与に関連した変化はみられず、この用量では病変が投与中止後に回復することが

示唆された。XL184 を 10 mg/kg/day の用量で 14 日間投与した動物において投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。XL184 を 1 日 1 回連続 14 日間投与したイヌの NOAEL は 10 mg/kg/day〔$AUC_{0\text{-}48}$ = 8,406 ng·hr/mL（雄）及び 11,408 ng·hr/mL（雌）〕と考えられた。

2 本の 6 ヵ月間投与試験において、イヌにおける XL184 の長期経口投与に関連する毒性は主に生殖組織にみられた。XL184（用量範囲：0.2～5 mg/kg/day）を 1 日 1 回 6 ヵ月間投与したイヌでは、投与に関連する毒性が雄では 1 mg/kg/day 以上の用量でみられ、精巣重量の減少及び関連する両側精巣の精子低形成及び両側精巣上体の乏精子症の病理組織学的所見を特徴とした。雌では全ての用量において卵巣重量が減少し、組織学的には卵巣で黄体が認められなかった。XL184 をより高用量（30 mg/kg/day）で投与したイヌを用いた第 2 の慢性毒性試験では、投与開始 10 日後までにみられた顕著な異常所見（一般状態変化、体重及び摂餌量の減少）のため 11 日間の休薬期間が必要となり、その後より低用量〔20 mg/kg/day で 111（雄）又は 161（雌）日間〕で投与を再開した。20 mg/kg/day で長期間投与したイヌは、一般状態変化（皮膚及び被毛の変色、流涙）、最終体重及び摂餌量の減少及び臨床生化学パラメータの変化（アルブミン及びアルブミン／グロブリン比の低下、ALT 及び AST 値の軽度上昇）を示した。雄 6 例中 2 例及び雌 6 例中 1 例が瀕死状態となり切迫剖検を施行した。生存した雄は全身状態不良のため早期（132 日目）に投与を中止したが、生存した雌の投与は 26 週目まで試験実施計画書通りに継続した。投与に関連する主な所見は、雄においては両側精巣の精子低形成及び両側精巣上体の乏精子症の病理組織学的所見と関連した精巣重量の減少を認め、雌においては組織学的に卵巣に黄体の存在が確認されず、卵巣重量が減少していた。その他投薬に関連する所見は乳腺（腺組織の減少）、子宮（腺の減少）及び胸腺（雌雄でリンパ球枯渇）にもみられた。これらの生殖組織における所見は、（これらの試験で用いられたイヌと同様に）性的に成熟途上にある若齢成体犬では一般的にみられるものであるが、この 2 本の独立した慢性毒性試験において XL184 を投与したイヌにのみこれらの所見がみられたことから、精巣及び卵巣の変化と XL184 投与との因果関係はあると考えられる。したがって、両慢性毒性試験の結果に基づいて総合的に判断した結果、XL184 を 1 日 1 回 6 ヵ月間投与したイヌの NOAEL は各試験での NOAEL 判断を下回る 0.2 mg/kg/day（雄）及び 0.2 mg/kg/day 未満（雌）（$AUC_{0\text{-}48}$ はそれぞれ 285 ng·hr/mL 及び 323 ng·hr/mL 未満）であると考えられる。これらの用量における AUC は、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 1%未満と推定される。

主要な遺伝毒性試験において、XL184 は S.typhimurium/E.coli の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験及び in vivo マウス骨髄小核試験において陰性であった。

がん原性試験において、XL184 を 2.0、5.0、又は 15.0 mg/kg/day の用量で rasH2 トランスジェニックマウスに 1 日 1 回 26 週間強制経口投与した時、XL184 に関連した腫瘍誘発を示唆する病理組織学的所見はみられなかった。NOEL である 15 mg/kg/day 投与群での血漿中曝露量は、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 2.3 倍以上と推定される。XL184 のラットにおける 2 年間がん原性試験で、良性褐色細胞腫が単独あるいは悪性褐色細胞腫と混在して副腎髄質に出現する頻度の上昇が、雄は 0.1 mg/kg/day 以上、雌は 0.3 mg/kg/day 以上の用量で認められた。発がん性陽性を示す

最低用量（0.1 mg/kg/day）における曝露量は、60 mg のカボザンチニブを 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 0.08 倍と推定される。

ラットにおいて受胎能及び初期胚発生に及ぼす XL184 の影響を評価した（用量範囲：1～5 mg/kg/day）。10 週間以上（交尾前 4 週及び交尾の全期間）にわたり 1 日 1 回投与した雄において、2.5 mg/kg/day 以上の用量で途中死亡、体重、摂餌量及び器官重量（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）の有意な減少、精子数／濃度の有意な減少及び受胎能のない雄がみられた。1.0 mg/kg/day の用量では雄の受胎能に影響はみられなかった。交尾前 14 日以上、交尾の全期間及び妊娠 7 日目（GD 7）まで 1 日 1 回投与した雌において、5 mg/kg/day の用量で途中死亡がみられ、2.5 mg/kg/day 以上で用量依存的な発情静止期の延長及び受胎率の有意な低下（交尾しても妊娠しないことを確認）がみられた。1 mg/kg/day 投与群で胚・胎児生存能の有意な低下（着床前及び着床後胚死亡率が対照群と比べて高い）がみられた。雄の生殖能及び受胎能に関する NOAEL は 1 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 20,700 ng·hr/mL）であった。雌の生殖能、受胎能及び胚・胎児生存能に関する無影響量（NOEL）は 1 mg/kg/day 未満（$AUC_{0\text{-}24}$ = <19,300 ng·hr/mL）であった。これらの用量における血漿中曝露量は、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 0.6 倍未満と推定される。

ラット及びウサギにおいて胚・胎児発生に及ぼす XL184 の影響を評価した。交配日を指定して交配を行い、GD 6～GD 17 に XL184（用量範囲：0.01～0.1 mg/kg/day）を投与したラットにおいて、母動物の血漿中濃度が、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中濃度の約 0.01 倍となる 0.03 mg/kg/day 以上の用量において着床後胚死亡率が増加したことに基づいて、胚・胎児生存能の NOEL は 0.01 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 168 ng·hr/mL）であった。胎児の外表、軟組織、又は骨格の変異又は異常がみられなかったため、胚・胎児発生の NOEL は 0.1 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ =1490 ng·hr/mL）と決定された。母動物の NOEL も 0.1 mg/kg/day であった。パイロット試験において XL184 を 0.6 mg/kg/day の用量で妊娠ラットに投与した時、外表の変異（後肢の浮腫、尾の捻転）及び異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、皮膚低形成、屈曲尾／痕跡尾）などの胎児の変化がみられた。XL184（用量範囲：0.3～3.0 mg/kg/day）を GD 7～GD 20 に投与した妊娠ウサギにおいて、用量 3.0 mg/kg/day で XL184 に関連する胎児の内臓異常（脾臓サイズの縮小、肺中葉の矮小化又は欠損）が発現したが、胎児の外表又は骨格の変異又は異常はみられなかった。このため、発生毒性（催奇形性）の NOEL は 1.0 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ =984 ng·hr/mL）であり、この用量の AUC は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中濃度の約 0.03 倍と推定される。母体毒性、胚・胎児生存能及び胎児発育の NOAEL はいずれも 3.0 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 4,240 ng·hr/mL）であり、この用量の AUC は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中濃度の約 0.11 倍と推定される。

交配確認済み妊娠及び授乳（F0）ラットに妊娠後期（GD 10）から離乳〔授乳 21 日目（LD 20）〕まで XL184 を 1 日 1 回強制経口投与（0、0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg/day）した時の F1 出生児において、出生前後の発育に対する XL184 の影響を評価した。F0 母動物における死亡、平均体重、平均体重増加量、摂餌量、又は自然分娩、若しくは同腹児パラメータに XL184 に関連する影響はみられなかった。また、F1 出生児の死亡、体重、肉眼的所見、発育指標、若し

くは成熟期の F1 雌の発情周期に、被験物質に関連する影響はみられなかった。F1 ラットにおける自発運動、聴覚驚愕反応、又は空間認識及び記憶にも XL184 に関連する影響はみられなかった。交配した雌 F1 ラットにおいて、妊娠中に体重、体重増加量、又は摂餌量、若しくは剖検所見、帝王切開パラメータ、又は生殖機能パラメータに XL184 に関連する影響はみられなかった。

XL184（0、1.0 又は 2.0 mg/kg/day）を幼若ラットの LD 12～35 又は 70 に 1 日 1 回強制経口投与した時の XL184 に関連する毒性を評価した。各投与コホートには 4 週間の休薬回復期間を設けた。LD 12～35 のコホートにおける XL184 に関連する作用により、2 mg/kg/day 投与群で死亡、並びに用量依存的な体重、摂餌量及び器官重量（脾臓、子宮、卵巣及び精巣）の減少がみられた。1 mg/kg/day 以上の用量で骨、骨髄、脾臓及び十二指腸において、並びに 2 mg/kg/day の用量で消化管、卵巣、精巣及び子宮において病理組織学的変化がみられた。LD 12～70 のコホートの XL184 に関連する作用は LD 12～35 のコホートと同様であり、2 mg/kg/day の用量で死亡並びに剖検及び病理組織学的所見がみられ、1 mg/kg/day 以上の用量で一般状態変化、体重低値、摂餌量低値、自発運動低下及び骨髄密度低下がみられた。幼若ラットにおいて LD 12～35 又は 70 に XL184 を投与する時の NOAEL は 1.0 mg/kg/day 未満である。

次の試験では、XL184（0、0.3、1.0 又は 2.0 mg/kg/day）を幼若ラットに LD 21 から投与した結果、主に 2 mg/kg/day 投与群において投与に関連する変化（例：歯の構造変化、骨塩量の低下、体重増加量及び摂餌量の低値）がみられた。LD 21～35 コホートにおいて毒性とみなされた病理組織学的変化は、卵巣（2.0 mg/kg/day）及び子宮（1 mg/kg/day 以上）にみられ、LD 21～70 コホートの雌では肝臓（1 mg/kg/day 以上）及び下顎リンパ節（2.0 mg/kg/day）にのみみられた。NOAEL（0.3 mg/kg/day）において、XL184 の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 値）は 35 日目に 5,490 ng·hr/mL（雄）及び 7,800 ng·hr/mL（雌）、並びに 70 日目には 7,680 ng·hr/mL（雄）及び 10,100 ng·hr/mL（雌）であった。NOAEL における AUC は、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の約 0.2 倍と推定される。

XL184 は in vitro での Balb/c マウス 3T3 線維芽細胞光毒性試験において陰性であった。

結論として、XL184 の非臨床安全性評価により、経口投与後の毒性影響は概して用量依存的であり、臨床的にモニタリング可能であり、投与中止によって消失するものであることが示唆される。しかし、60 mg（FBE）の XL184 を投与した日本人がん患者に予測される血漿中曝露量の 1%という低い血漿中曝露量で実施された非臨床試験において、生殖器への影響がみられたことを考慮して、XL184 の投与により、本剤が男性及び女性の受胎能に有害な影響を及ぼす可能性があること、また本剤が胚・胎児生存能及び発育に有害な影響を及ぼす可能性があることを認識する必要がある。

XL184 及びヒトにおいて最高血漿中濃度で存在する XL184 代謝物 EXEL-1644 について実施された主要な in vivo 毒性試験を表 2.6.6.1-1 に一覧し、以下の項で要約する。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム（主要な試験）

試験の種類及び期間	被験物質	投与経路	動物種 （試験数）
単回投与毒性試験	XL184	経口	ラット(1)、イヌ(1)
反復投与毒性試験：			
2 週間	XL184	経口	ラット(2)、イヌ(1)
2 週間	EXEL-1644	皮下	ラット(1)
4 週間	XL184	経口	rasH2 マウス(1)
26 週間	XL184	経口	ラット(1)、イヌ(2)
生殖発生毒性試験：			
受胎能	XL184	経口	ラット(1)
胚毒性／催奇形性	XL184	経口	ラット(1)、ウサギ(1)
出生前発生及び出生後発育	XL184	経口	ラット(1)
幼若動物毒性	XL184	経口	ラット(2)
がん原性試験：			
6 ヵ月	XL184	経口	rasH2 マウス(1)
2 年	XL184	経口	ラット(1)

2.6.6.2 単回投与毒性試験

XL184 の単回経口投与による毒性を、ラット及びイヌを用いた用量設定試験及び主要な非臨床試験において評価した（表 2.6.6.2-1）。

2.6.6.2.1 ラットにおける用量設定試験

：**添付資料番号 4.2.3.1-1（参考）**

本試験の目的は、ラットにおける XL184 の単回経口（強制）投与の最大耐量（MTD）を決定することであった。本試験において、頸静脈カニューレ挿入 CD ラット（雌 2 例/群）に、溶媒対照（注射用水）のみ又は XL184 を 500、1000、又は 2000 mg/kg/day の用量で（強制経口により）単回投与した。毒性は、一般状態（1 日 1 回）及び血液生化学的パラメータの変化（投与 24、48、72 及び 144 時間後）により評価した。血液試料（8 点/個体）を投与 72 時間後まで採取し、血漿中薬物濃度を測定し、トキシコキネティクス解析を実施した。

トキシコキネティクス解析により、最高血漿中薬物濃度（C_{max}）値は XL184 用量が 500 mg/kg/day から 2000 mg/kg/day に増量するにつれて増加し、全身薬物曝露量（AUC_{0-t}）値は XL184 の用量が 500 mg/kg/day から 1000 mg/kg/day に増量すると共に増加した。しかし、これらの増加は XL184 の用量比の増加を下回った。1000 mg/kg/day における C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は 2000 mg/kg/day におけるそれぞれの値と同等であり、薬物吸収の飽和の可能性が示された。

1000 又は 2000 mg/kg/day を投与したラットは投与後 72～144 時間の間に死亡、または安楽死に処された。500 mg/kg/day 投与群のラットは計画剖検時（投与 144 時間後）まで生存した。500 mg/kg/day の投与によって 6%～7%の一過性の体重減少が、1000 mg/kg/day 及び 2000 mg/kg/day の投与によってそれぞれ 10%～20%及び約 10%の体重減少がみられた。一般状態の変化は、体温低下であった。毒性学的に意義があるとみなされた XL184 投与に関連する血液生化学の変化は、ALT、AST、クレアチンキナーゼ（CK）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及び乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の増加であった。

ラットにおける XL184 単回経口投与の最大非致死量は 500 mg/kg/day（AUC_{0-72} = 4,050,585 ng·hr/mL）であると考えられた。

2.6.6.2.2 ラットにおける主要試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（評価）

げっ歯類を用いた単回投与毒性試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕のみ又は XL184 を 100、300、又は 900 mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley ラット（5 例/性別/群）に（強制経口により）単回投与した。トキシコキネティクス解析のみを目的としたコホート（雄 9 例/コホート）にも XL184〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）溶液〕を 100、300、又は 900 mg/kg/day の用量で投与した。投与液は 10 mL/kg の容量で投与した。XL184 に関連する毒性を、一般状態（1 日 2 回）、体重（週 1 回）、摂餌量（4 日毎）、血液生化学、血液学及び尿検査パラメータ（投与後 3 日及び計画剖検時）によって投与開始後 14 日間にわたり評価した。全てのラットで剖検を実施した（投与後 15 日）。器官重量を記録し、試験実施計画書で規定された組織を病理学的評価のため保存した。トキシコキネティクス解析用コホートから、投与前及び投与後 48 時間まで計 9 回の採取時点で血液試料を採取した。

トキシコキネティクス解析用コホート（雄）の血漿中 XL184 濃度のノンコンパートメント解析により、C_{max} 及び AUC_{0-t} 値は XL184 の用量増加に伴い増加するが、その増加は用量比を下回ることが示された。XL184 の用量が 1 : 3 : 9 倍増加したのに対して、平均 C_{max} 値は 1：1.8：1.9 倍のみ、平均 AUC_{0-t} 値は 1：2.3：3.0 倍のみの増加であった。XL184 は急速に吸収され、平均 C_{max} 到達時間（t_{max}）は投与後 6～12 時間の範囲であった。XL184 の血漿からのクリアランスは遅く、ほとんどの群で明確な消失相が見られなかったため、終末相消失半減期を正確に推定できなかった。投与 48 時間後の血漿中薬物濃度は 100、300 及び 900 mg/kg/day の用量で、それぞれの C_{max} の約 22%、57%及び 90%であった。これらの結果から、特に高用量の XL184 において、薬物吸収及び／又は排泄の飽和が示唆される。

XL184 の 300 又は 900 mg/kg/day 投与によって（AUC_{0-48} = ≥ 2,806,645 ng·hr/mL）、一般状態の変化及び死亡がみられた。投与 3 日後に 900 mg/kg/day 投与群の雌 1 例に死亡が認められ、また同群の残りのラットも、衰弱及び体表温低下がみられたため安楽死に処された。投与 4 日後に、300 mg/kg/day 投与群の雌 1 例に死亡が認められた。300 mg/kg/day 投与群で生存していた雌における一般状態の変化は、衰弱、削痩、耳介の蒼白、糞の減少及び異常呼吸であった。これら状態悪化のため、300 mg/kg/day 投与群の雌 2 例を投与 4 日後に安楽死に処した。投与 5 日後に 300 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び雌 1 例が死亡しているか、瀕死状態のため切迫剖検された。同群の残りの雌も同日に安楽死に処された。それ以外の全てのラットは計画剖検時まで生存した。100 mg/kg/day の用量では顕著な一般状態の変化はみられなかった。300 又は 900 mg/kg/day 投与群の雌、900 mg/kg/day 投与群の雄では器官重量（相対値または絶対値）は測定しなかった。雄において、肝臓及び心臓の重量（絶対重量及び／又は体重及び／又は脳重量と比した相対重量）が用量依存的に低下した。300 mg/kg/day 投与群の精巣重量低下のみが統計学的に有意であった。100 mg/kg/day 投与群の雌においては、肝臓及び心臓重量の低下が統計学的に有意な変化であった。100 mg/kg/day 投与群の雌及び 300 mg/kg/day 投与群の雄において副腎重量が増加したが、統計学的には有意ではなかった。300 及び／又は 900 mg/kg/day 投与群における XL184 投与起因の肉眼的所見は、副腎皮質の赤色化及び／又は肥厚、肺の赤色化、膀胱の膨満、並びに精巣上体及び精嚢の矮小化であった。

XL184 投与起因の病理組織学的変化は、300 及び 900 mg/kg/day 投与群の複数の組織にみられた。900 mg/kg/day 投与群の雌雄において、消化管（腺胃粘膜主細胞／壁細胞の変性及び壊死、十二指腸及び空腸における腸絨毛細胞の空胞化、十二指腸、空腸及び回腸の粘膜固有層における単細胞壊死）、リンパ系組織（胸腺、脾臓、リンパ節、回腸パイエル板、並びに空腸、盲腸、結腸及び腸間膜リンパ系組織のリンパ球壊死及び／又は枯渇）、骨髄（変性及び壊死）、副腎（皮質細胞の空胞化、凝固壊死、化膿性炎症及び出血、髄質細胞の空胞変性）、肺（肺胞中隔及び肺胞内腔における好中球及びマクロファージの蓄積を特徴とする化膿性及び壊死性病変）、生殖組織（精上皮細胞、並びに前立腺及び精嚢上皮細胞の変性／壊死、精巣上体の乏精子症及び管腔内残屑増加）、腎臓（尿細管上皮細胞の空胞化）及び膵臓（腺房細胞の空胞化）に病理組織学的病変がみられた。300 mg/kg/day 投与群において、XL184 投与起因の病理組織学的所見が雌雄の肺組織（極微～軽度の出血及び多巣性急性炎症、軽微～中等度の線維素性化膿性及び壊死性炎症）及び副腎皮質（中等度の凝固壊死及び鉱質沈着、極微～軽微な単細胞壊死、極微～軽微な化膿性炎症又は中等度の慢性活動性炎症、極微～中等度のうっ血、中等度の出血）にみられた。100 mg/kg/day 投与群において XL184 投与起因の病理組織学的変化はみられなかった。

本試験での XL184 の最低用量（100 mg/kg/day）での投薬起因の臨床病理学的変化に基づき、雌雄ラットにおける XL184 の単回強制経口投与での NOAEL は求められなかった。

表 2.6.6.2-1　XL184 の非臨床単回投与毒性試験

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	特記すべき所見	$AUC_{0\text{-}t}$[a] (ng•h/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] （時間）
4.2.3.1-1	ラット	非適用	経口	500	最大耐量：500 mg/kg/day	4,050,585	70,541	91
				1000	途中死亡（投与 72～144 時間後に雌 2 例中 2 例）	5,646,270	100,551	88
				2000	途中死亡（投与 72～144 時間後に雌 2 例中 2 例）	5,629,737	116,382	68
4.2.3.1-2	ラット	適用	経口	100	臨床病理学的パラメーターの上昇（ALT、AST、ALP、コレステロール及び総ビリルビン）	1,212,869	44,733	NC
				300	途中死亡（投与 4 日後に雌 1 例死亡発見と同日に雌 2 例切迫殺、投与 5 日後に雄 1 例／雌 1 例が死亡発見／切迫殺、残りの雌を切迫殺）：副腎及び肺に病理組織学的変化	2,806,645	80,633	NC
				900	途中死亡（投与 3 日後に全例）：衰弱、体表温低下、異常呼吸、肝臓及び造血組織への毒性並びに脱水を示唆する臨床病理学的パラメータの変化、消化管、リンパ系組織、骨髄、副腎、肺、精巣、腎臓及び膵臓に病理組織学的変化	3,595,735	86,567	NC
4.2.3.1-3	イヌ	非適用	経口	30		28,973	2,635	5.76
				60	NOEL	54,519	4,785	4.96
				120	臨床病理学的パラメーターの弱い上昇（ALT、AST）	78,396	6,192	6.52
				240	MTD	459,242	14,504	12.6
				480	白血球数、好中球数、単球数、コレステロール、ALT 及び AST の増加、カルシウム及び無機リンの減少	993,523	29,113	40.8
4.2.3.1-4	イヌ	適用	経口	400	なし	439,094	20,075	11.3
				1000	一般状態変化：過度の流涎。	405,811	22,525	10.4
				2000	一般状態変化：過度の流涎。体重、摂餌量、臨床生化学的検査、病理組織学的検査に異常なし。無毒性量：2000 mg/kg/day と推定される	382,933	21,775	9.73

ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、$AUC_{0\text{-}t}$：0 時間から最終採血時点までの血漿中濃度曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、RCC：腎細胞癌、GI：消化管、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、MTD：最大耐量、NC：明らかな終末相がみられなかったため計算せず、NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、$t_{1/2}$：半減期、WBC：白血球

a: 表中の値は平均値を示す。

参考として、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態（19 日）での平均血漿中濃度は約 37,513 ng/mL であった（5.3.5.4-1）。

2.6.6.2.3 イヌにおける単回投与用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（参考）

イヌに XL184 を単回(強制)経口投与したときの MTD を求めるために本試験を実施した。本試験では、1 群 2 例の雄ビーグル犬に、XL184 の 30、60、120、240 及び 480 mg/kg/day を、それぞれ 1、5、9、13 及び 21 日目に漸増単回（強制）経口投与した。溶媒は EtOH : PEG 400 : RO 水（5 : 45 : 50）を用い、5 mL/kg の投与液量で投与した。XL184 に関連する毒性を、一般状態（1 日 2 回）、並びに体重（投与前、投与日及び剖検時）、摂餌量（3 日目を除いて 1 日 1 回）及び血液生化学的及び血液学的パラメータ（1 日目の投与前、並びに 3、7、11、15 及び 23 日目）のモニタリングにより評価した。トキシコキネティクス解析用の血液試料を、1、5、9、13 及び 21 日目に全てのイヌから投与前及び投与 48 時間後まで 8 回の採取時点に採取した。いずれのイヌも、本試験の観察期間終了後（30 日目）に試験実施施設のコロニーに戻した。

群平均血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-t} 値の両方が XL184 の増量と共に増加することが示された。C_{max} 値（用量補正値）（C_{max}/用量）は XL184 の増量に伴い用量比をやや下回る増加を示した。AUC_{0-t} 値（用量補正値）は、低用量範囲（30～120 mg/kg/day）では用量比をやや下回って増加し、高用量範囲（240～480 mg/kg/day）では用量比を上回って増加した。XL184 の 16 倍（30～480 mg/kg/day）の用量範囲で、C_{max} 値は約 11 倍増加し、AUC_{0-t} 値は約 66 倍増加した。本試験では、t_{max} は低用量の方が早期にみられた（30～120 mg/kg/day では投与 3～6 時間後、240～480 mg/kg/day では投与 12～24 時間後）。また、血漿中半減期は XL184 の増量と共に延長した（30～120 mg/kg/day では投与 4.96～6.52 時間後、240 mg/kg/day では 12.58 時間後、480 mg/kg/day では 40.8 時間後）。

120 mg/kg/day 以上の用量において、いずれのイヌでも XL184 投与に関連する毒性の一般状態変化として、変色便、粘液便、又は軟便を示した。1 例の雄は体重が約 8.5%低下した（17～30 日目）が、摂餌量の変化との明らかな関連はみられなかった。1 例では 120 mg/kg/day 以上で XL184 投与に伴う臨床病理学的変化がみられた(軽微～軽度の ALT 及び AST 上昇)。240 mg/kg/day の用量で投与した時、同じイヌにコレステロールの軽度増加と、カルシウム及び無機リンの軽度減少がみられた。480 mg/kg/day の用量で投与した時、いずれのイヌにも複数の臨床病理学的パラメータの変化がみられた。これらの変化には、白血球数、好中球絶対数及び単球絶対数の軽度増加、コレステロール、ALT 及び AST の軽度増加、並びにカルシウム及び無機リンの軽度低下が含まれた。トランスアミナーゼ値の相対的変化では、ALT 増加量よりも AST 増加量の方が大きいことから、XL184 投与により肝細胞損傷ではなく非特異的な組織損傷が起こったことが示唆される。

一般状態、体重減少及び臨床病理学的所見に基づいて、ビーグル犬における XL184 の単回強制経口投与による MTD は 240 mg/kg/day（AUC_{0-48} = 459,242 ng·hr/mL）であると推定された。

2.6.6.2.4 イヌにおける主要試験

：添付資料番号 4.2.3.1-4（評価）

非げっ歯類動物種を用いた単回投与毒性試験として、ビーグル犬（2 例/性/群）に溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕のみ又は XL184 を 400、1000、又は 2000 mg/kg/day の用量で単回（強制）経口投与した。投与液量は 20 mL/kg とした。XL184 に関連する毒性を、投与後 14 日間にわたり、一般状態（1 日 2 回）、体重（投与前、投与日及びその後は週 2 回）、摂餌量（投与前及び投与後 1 日 1 回）、並びに血液生化学的、血液学的及び尿検査パラメータ（投与前、投与 3 日目及び投与 15 日目の最終剖検時）のモニタリングにより評価した。14 日間の投与後回復期間の終了時（15 日目）に、全てのイヌを剖検した。器官重量を記録し、試験計画書に規定される組織を病理組織学的評価のため保存した。トキシコキネティクス解析用の血液試料を、全てのイヌから投与前及び投与 48 時間後まで 8 回の採取時点に採取した。

各個体の血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、全身薬物曝露量パラメータ（血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-t} 値）が XL184 の増量（400 mg/kg/day から 2000 mg/kg/day）と一致して増加しないことが示された。この 5 倍の XL184 用量範囲において、AUC_{0-t} 及び C_{max} 値は相対的に変化しなかった（群平均値で 1.5 倍未満の差）。雌雄の群平均 AUC_{0-t} 値は 400 mg/kg/day の方が 2000 mg/kg/day よりもやや高かった。t_{max} 値（投与 2.25～9 時間後）は XL184 の用量が高いほど早期にみられたが、血漿中半減期（7.66～13.2 時間）には用量に伴う有意な変化はなかった。これらのデータから、高用量の XL184 を単回経口投与したイヌにおいて薬物吸収の飽和が示唆される。XL184 のトキシコキネティクスパラメータに有意な（2 倍超）性差はみられなかった。

2 例が計画剖検（15 日目）前に瀕死状態のため安楽殺された。すなわち、対照群の雌 1 例（10 日目）及び XL184 の 2000 mg/kg/day 投与群の雌 1 例（6 日目）であった。一般状態（自発運動低下、横臥、異常呼吸）及び肺の病理組織学的所見（肺炎症）に基づいて、これらの 2 例の途中剖検例は（強制）経口投与時の事故に関連すると推定された（例：XL184 又は溶媒対照投与液の吸入の可能性など）。XL184 投与に関連する可能性のある一般状態変化は、1000 又は 2000 mg/kg/day の用量で投与したイヌにおける過度の流涎のみであった。低及び中用量群においてそれぞれ 1 例の雌に眼からの透明な滲出液がみられた。この所見は重症度又は発現率が用量に関連していないため、XL184 に関連しないと判断される。その他の一般状態変化としては、溶媒対照又は XL184 のいずれかを投与したイヌにおいて嘔吐及び便性状の変化（粘液便、無形便、液状便）がみられたが、いずれも XL184 に関連しないと考えられる。

体重又は体重増加量に有意な影響はみられなかった。XL184 投与群では投与後 24 時間まで摂餌量が一時的にやや低下したが、その後は投与 15 日目までに対照群の水準にまで回復した。

XL184 投与に関連すると考えられる投与 3 日目の血液生化学的変化は、全ての XL184 用量群の雌雄におけるコレステロール、AST 及び ALT の軽度～中等度の増加のみであった。血液学的変化は、全ての XL184 用量群の雌及び 1000 又は 2000 mg/kg/day 投与群の雄における網状赤血球絶対数の減少であった。これらの変化は用量依存的ではなく、投与 15 日目までに改善した。

2000 mg/kg/day 投与群の雄では、器官重量（絶対重量及び／又は体重及び／又は脳重量と比した相対重量）が対照群の値と比べて高値（脾臓、甲状腺及び肝臓）又は低値（精巣及び

精巣上体）であることが示された。全ての XL184 用量群の雄では胸腺重量も減少したが、用量依存的ではなかった。2000 mg/kg/day 投与群の雌では、器官重量（絶対重量及び／又は体重及び／又は脳重量と比した相対重量）は対照群の値と比べて高値（心臓、卵巣、甲状腺及び肝臓）又は低値（脾臓及び胸腺）であることが示された。これらの組織における相関する病理組織学的変化は 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄における軽微な肝グリコーゲン蓄積のみであった。栄養状態が肝グリコーゲン量に有意に影響を及ぼす可能性がある。また、胸腺における病理組織学的所見は、強制経口投与時の過誤による肺の炎症病変に伴って発生した。このため、これらの所見は XL184 に関連しない試験操作、ストレスに伴う二次的変化である可能性がある。本試験において、XL184 投与に直接関連する病理組織学的所見はみられなかった。

本試験において XL184 に関連する所見がみられなかったことに基づいて、雌雄のイヌにおける XL184 の単回強制経口投与に関連する NOAEL は 2000 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}48}$ = 382,933 ng·hr/mL）であると推定された。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

XL184 の反復経口投与に関連する毒性を、マウス、ラット及びイヌを用いた用量設定試験及び主要な非臨床試験において評価した（表 2.6.6.3-1）。これらの試験から得られた血漿中薬物濃度データに対するトキシコキネティクス評価も実施した。

2.6.6.3.1 マウス

2.6.6.3.1.1 001178-W（rasH2 野生型）マウスにおける 4 週間反復投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（評価）、-2（参考）

rasH2〔001178-W（野生型）、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic〕マウスにおける主要な 4 週間反復投与毒性試験を、rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の XL184 の用量を決定するために実施した。この試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 5、15、又は 50 mg/kg/day の用量で rasH2 野生型マウス（6 例/性別/群）に 1 日 1 回 4 週間強制経口投与した。投与液は 5 mL/kg の一定容量で投与した。さらに溶媒対照のみ又は XL184 を 5、15、又は 50 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 4 週間投与した後、28 日間の休薬期を設けた後に剖検し、XL184 に関連する変化の回復又は遅延発現を評価する追加のコホート（6 例/性別）も設定した。毒性評価は、一般状態（1 日 2 回）、並びに体重及び摂餌量（週 1 回）、臨床病理学的変化（投与期終了及び休薬期後の計画剖検時）、剖検時の肉眼的所見、器官重量の変化、並びに試験実施計画書に規定された組織の病理組織学的評価に基づいて行った。トキシコキネティクス評価のみを目的としたコホート（24 例/性別/コホート）には、XL184 溶液〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕を 5、15、又は 50 mg/kg/day の用量で投与した。3 例の雌雄で構成される追加のトキシコキネティクスコホートには溶媒対照のみを投与した。トキシコキネティクス解析コホート（1 例/性別/群/採血時点）では、1、14 及び 28 日目に投与前及び投与 24 時間後までの 5 回の時点で血液試料を採取し、血漿中薬物の解析を行った。血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、トキシコキネティクスモデリングを実施した。

5.0 mg/kg/day から 50.0 mg/kg/day への用量増加に伴い XL184 曝露量は増加した。用量に比例した C_{max} 及び AUC_{0-24} 値の増加は認められなかった。XL184 の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値の性差は概ね 2 倍未満であった。XL184 を複数回投与した後でも、15.0 mg/kg/day 投与群の雄を除いて、XL184 の蓄積はみられなかった。

投薬起因の死亡はみられなかった。投薬起因の一般状態の所見は、50.0 mg/kg/day 投与群の雌における投与期終了時及び回復期中の被毛（主に鼻部）の白色変色のみであった。摂餌量に投薬起因の変化はみられなかった。投与期中の体重に投薬起因の変化はみられなかったが、50.0 mg/kg/day 投与群の雌では、回復期終了時の体重が対照群と比べて 9%低かった。
15.0 mg/kg/day 投与群の雄（1.8 g）及び 50.0 mg/kg/day 投与群の雄及び雌（それぞれ 0.0 g 及び 0.7 g）の投与期中の平均体重増加量は、対照群（雄 2.9 g、雌 1.8 g）と比べて有意に低かった。

投与 30 日目における投薬起因の血液学的変化は、5.0 mg/kg/day 以上の投薬群における軽度～中等度の網状赤血球数の減少であり、これは胸骨及び大腿骨骨髄の細胞減少と相関した。投薬起因性の臨床生化学的変化として、15.0 mg/kg/day 投与群の雄及び 50.0 mg/kg/day 投与群の雌雄におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の軽度増加（2.6～4.3 倍）が認められたが、病理組織学的には相関する所見はみられなかった。50.0 mg/kg/day 投与群の雌雄においてアルブミン濃度及びアルブミン／グロブリン比の極微な減少に伴うグロブリン濃度の極微な上昇がみられ、これらはおそらく胃十二指腸境界部の慢性活動性炎症の病理組織学的所見と関連するものであると考えられらた。5.0 又は 15.0 mg/kg/day 投与群の雄において、網状赤血球数の変化は休薬期 29 日目には回復した。残りの投与群では、回復は認められなかった。臨床生化学的変化も、全ての投与群において休薬期 29 日目までに回復した。

計画剖検時に、5.0 mg/kg/day 以上を投与した雄並びに 15.0 mg/kg/day 以上を投与した雌の心臓及び脾臓、50.0 mg/kg/day を投与した雄の精巣、15.0 mg/kg/day 以上を投与した雌の卵巣において投薬起因の器官重量低下がみられた。脾臓重量の低下を関連した変化として、脾臓辺縁帯のリンパ球枯渇が認められた。精巣重量の低下と関連した変化として精巣の精細管変性／萎縮が認められ、卵巣重量の低下と関連した変化として卵巣の低形成が認められた。心臓重量の低下については関連する病理組織学的変化はみられなかった。

計画剖検時に、腺胃、膵臓、脾臓、胸腺、大腿骨骨髄及び胸骨骨髄、精巣、卵巣及び子宮に、投薬起因性の病理組織学的所見がみられた。腺胃においては、50.0 mg/kg/day の用量で投与した雄及び／又は 15.0 mg/kg/day 以上の用量で投与した雌で投薬起因性の病理組織学的所見（胃底の壁細胞／主細胞減少、胃底上皮過形成、幽門上皮過形成、幽門腺粘膜の粘液細胞化生、胃十二指腸境界部の過形成及び胃十二指腸境界部の慢性活動性炎症）がみられた。膵臓では、50.0 mg/kg/day 投与群の雄において投薬起因性の病理組織学的所見（チモーゲン顆粒減少）がみられた。脾臓では、5.0 mg/kg/day 以上で投与した雄及び 15.0 mg/kg/day 以上で投与した雌において、投薬起因性の病理組織学的所見として辺縁帯のリンパ球枯渇がみられた。胸腺では、15.0 mg/kg/day 以上で投与した雄及び 50.0 mg/kg/day で投与した雌において投薬起因性の病理組織学的所見としてリンパ球枯渇／壊死がみられた。大腿骨及び胸骨骨髄では、5.0 mg/kg/day 以上で投与した雌雄において投薬起因性の病理組織学的所見（細胞減少及びうっ血／出血）がみられた。精巣では、15.0 mg/kg/day 以上で投与した雄において投薬

起因性の精細管の変性／萎縮の病理組織学的所見がみられた。卵巣及び子宮では、15.0 mg/kg/day 以上で投与した雌において投薬起因性の低形成の所見がみられた。

回復期後の剖検時に、50.0 mg/kg/day 投与群の雄の精巣及び精巣上体において投薬起因性の器官重量の減少がみられた。この精巣重量に関連する病理組織学的所見はみられなかった。精巣上体の病理組織学的所見（乏精子症）は精巣上体重量の低下と関連し、計画剖検時における精巣の変性／萎縮に伴うものと推定された。腺胃、脾臓、卵巣及び子宮でも投薬起因性の病理組織学的所見がみられた。50.0 mg/kg/day で投与した雄及び／又は 15.0 mg/kg/day 以上で投与した雌の腺胃においてみられた投薬起因性の病理組織学的所見には、胃底壁細胞／主細胞の減少、胃底上皮過形成、幽門上皮過形成、幽門腺粘膜の粘液細胞化生、胃十二指腸境界部上皮の過形成、胃十二指腸境界部の炎症（慢性又は慢性活動性）が含まれた。15.0 mg/kg/day 以上で投与した雌において、脾臓辺縁帯のリンパ球枯渇並びに卵巣及び子宮の低形成がみられた。これらの所見の発現率及び重症度は 4 週間の回復期後に低下した。

以上より、50.0 mg/kg/day 投与群での体重増加量減少と一致する共通的かつ持続的な病理組織学的所見の重症度は毒性であると考えられた。5.0 及び 15.0 mg/kg/day 投与群における投薬起因作用は、4 週間の投与期及びその後 4 週間の回復期を通じて一般に軽度であり、被験動物の健康状態に対する影響がみられなかった。本試験の所見に基づき、XL184 を rasH2 001178-W（野生型）マウスに 1 日 1 回 4 週間経口投与した時の最大耐量（MTD）は 15.0 mg/kg/day であると推定される。この用量における投与 28 日目の雄の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値はそれぞれ 6,310 ng/mL 及び 104,000 ng·hr/mL、雌ではそれぞれ 6,970 ng/mL 及び 74,700 ng·hr/mL である。この 15 mg/kg/day の用量における AUC は、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 2.3 倍以上と推定される。

XL184 をヒトにおける主な代謝物である EXEL-1644 と併用投与した時の毒性を評価するため、rasH2 野生型マウスを用いた GLP 非適用の 4 週間反復投与試験を実施した。本試験において、雌雄の rasH2 野生型マウス（12 例/性別）に XL184（5 mg/kg/day；5 mL/kg）を 1 日 1 回強制経口投与により、EXEL-1644（20 mg/kg/day；5 mL/kg）を 1 日 1 回皮下投与により 28 日間以上投与した。XL184 及び EXEL-1644 の溶媒は EtOH : PEG 400 : RO 水（5 : 45 : 50）であった。全ての影響の可逆性、持続性、又は遅延発現について、4 週間の回復期後にも評価した。トキシコキネティクス解析コホート（24 例/性別）には、XL184（5 mg/kg/day；5 mL/kg の 1 日 1 回強制経口投与）及び EXEL-1644（20 mg/kg/day；5 mL/kg の 1 日 1 回皮下投与）を 28 日間以上投与し、各被験物質の曝露量を評価した。毒性評価は死亡、臨床所見、注射部位所見、体重、体重変化量、摂餌量、並びに臨床的及び解剖学的病理所見に基づいて行った。

XL184 の終末相消失半減期は 1、14 及び 28 日目で同等であり、平均値は 4～5 時間の範囲であった。14 及び 28 日目に 1 日目と比べて XL184 の蓄積はみられず、AUC に基づいた平均蓄積比（ARAUC）はそれぞれ 1.23 及び 0.88 であった。XL184 の曝露量には明らかな性差はみられなかった。EXEL-1644 の終末相消失半減期は 1、14 及び 28 日目で同等であり、平均値は 4～7 時間の範囲であった。EXEL-1644 は XL184 の代謝物であるが、14 及び 28 日目に 1 日目と比べて EXEL-1644 の蓄積はみられず、ARAUC はそれぞれ 1.11 及び 0.8 であった。性差に基づく明らかな曝露量の差はみられなかった。

全ての動物は計画剖検時まで生存した。注射部位の紅斑は雄の方が雌よりも多くみられたが、概して軽度であった。投薬起因の病理組織学的所見は注射部位に限定され、投与期間終了時及び回復期終了時の被験動物の皮下組織において、しばしば混合細胞性炎症と関連する、複屈折性を示す異物が認められた。回復期後の動物では、これらの所見の発現率及び重症度は低下した。

投与期中、体重及び体重変化量は、対照及び XL184 単剤を 5 mg/kg/day の用量で投与した動物と比べて概して低い傾向にあった。投与期間後又は回復期後の動物において、臨床病理学的検査結果に投薬起因性の変化はみられず、投薬起因の器官重量変化および肉眼所見は示されなかった。

結果として、雄及び雌の rasH2〔001178-W（野生型）、CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic〕マウスに、溶媒に懸濁した XL184 を 5 mg/kg/day の用量で強制経口及び EXEL-1644 を 20 mg/kg/day の用量で皮下に 1 日 1 回 28 日間投与した。投薬起因の所見として、注射部位の軽度紅斑とそれに一致する皮膚所見及び病理組織学的所見、並びに体重減少がみられた。これらの所見は、回復期中に可逆的変化であることが示された。投与 28 日目の XL184 の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は、雄でそれぞれ 1870 ng/mL 及び 21,200 ng·hr/mL、雌でそれぞれ 1,510 ng/mL 及び 14,900 ng·hr/mL であった。投与 28 日目の EXEL-1644 の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は、雄でそれぞれ 44,300 ng/mL 及び 229,000 ng·hr/mL、雌でそれぞれ 45,900 ng/mL 及び 233,000 ng·hr/mL であった。これらの血漿中濃度（ng/mL）は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中濃度の約 0.5 倍（XL184）及び 5 倍以上（EXEL-1644）であると推定される。

2.6.6.3.2 ラット

2.6.6.3.2.1 ラットにおける用量設定試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-3（参考）**

げっ歯類を用いた用量設定反復投与毒性試験において、XL184 を 1、3、10、30、又は 100 mg/kg/day の用量で雌 CD-1 ラット群（6 例/群）に 1 日 1 回 8 日間強制経口投与した。対照群には、溶媒のみ（注射用水）を 1 日 1 回投与した。投与液は 4 mL/kg の容量で投与した。ラットは最終投与（試験 9 日目）の約 24 時間後に剖検した。一般状態、体重及び器官重量の変化、剖検所見、臨床生化学及び血液学的パラメータの変化、並びに試験実施計画書で規定する組織（心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、子宮、卵巣、リンパ節、骨髄及び消化管）の病理組織学的評価によって毒性を検討した。トキシコキネティクス解析用の血液試料を、全てのラットから投与前及び投与 1 及び 8 日目の投与後 24 時間まで採取した。

ノンコンパートメント薬物動態モデリングによって XL184 の全身曝露量（血漿中 AUC_{0-24}）は用量増加にほぼ比例して増加し、8 日目には 1 日目と比べてやや高い（2 倍未満）ことが示唆された。これらのデータから、1 日 1 回反復投与による XL184 の蓄積量は極めて小さいことが示唆される。血漿中 C_{max} 値は XL184 用量増加に伴い増加したが、その増加は用量比を下回っており、1 日 1 回の反復投与により有意な影響を受けなかった。血漿中 t_{max} 値は投与 4～8 時間後であった。

100 mg/kg/day 投与群において、軽微な体重減少（約 10%）の後、投与 5 日目に計画外の死亡（6 例/6 例）が発生した。これらの動物における毒性の一般状態変化として、投与 4 日目

から、被毛粗剛、円背位、閉眼、努力性呼吸、頭部振戦、よろめき歩行がみられた。投与 5 日目には、100 mg/kg/day 投与群の動物は、死亡または瀕死状態のため安楽死に処された。30 mg/kg/day 投与群においても投与 7 日目までよろめき歩行がみられた。他の XL184 投与群では、毒性の一般状態変化及び体重変化は認められなかった。

3～30 mg/kg/day において、臨床生化学的パラメータの用量依存的な変化がみられた。影響を受けたパラメータ（対照値に対する最大の増加）は、ALT（6 倍）、AST（7 倍）、LDH（5 倍）、CK（4 倍）、GGT（3 倍）、リパーゼ（3 倍）、アミラーゼ（2 倍）及び総ビリルビン（2 倍）であった。血液学的パラメータの用量依存的変化は単球及び血小板数の減少であり、30 mg/kg/day の用量でそれぞれ対照値の 26%及び 43%であった。

3、10 及び 30 mg/kg/day 投与群の動物において剖検時にみられた解剖学的肉眼所見は、腎臓及び副腎の腫大、肝臓の矮小化及び退色、小腸壁の菲薄化及び脾臓の腫大であった。XL184 の 3～30 mg/kg/day 投与群では肝臓重量の用量依存的な減少が報告された。

用量依存的な病理組織学的変化が、副腎（うっ血）、骨髄（出血、赤芽球系及び骨髄球系細胞の枯渇）、腎臓（糸球体基底膜の肥厚）、肺（浮腫、肺胞マクロファージ浸潤）、リンパ節（壊死）、卵巣（卵胞壊死）及び胃（粘膜下浮腫及び炎症）にみられた。1 mg/kg/day 投与群において卵巣及び胃の病理組織学的所見がみられた。

本 GLP 非適用試験の結果に基づいて、雌 CD-1 ラットに対する XL184 の 1 日 1 回連続 8 日間強制経口投与に関連する NOAEL は 1 mg/kg/day 未満（$AUC_{0\text{-}24}$ = <24,499 ng·hr/mL）であると推定された。

表 2.6.6.3-1　XL184 の非臨床反復投与毒性試験

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	投与量	特記すべき所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] （時間）
4.2.3.2-1	マウス (rasH2)	適用	経口	5 mg/kg qd × 28	脾臓（リンパ球枯渇）及び骨髄（細胞減少、うっ血／出血）の病理組織学的所見	36200 (M) 21500 (F)	3380 (M) 2330 (F)	T_{max}: 2.0 (M) 4.0 (F)
				15 mg/kg qd × 28	脾臓、骨髄、腺胃（胃底／幽門上皮過形成、壁細胞／主細胞減少）、胸腺（リンパ球枯渇／壊死）、精巣（精細管変性／萎縮）、卵巣及び子宮（低形成）の病理組織学的所見	104000 (M) 74700 (F)	6310 (M) 6970 (F)	T_{max}: 8.0 (M) 4.0 (F)
				50 mg/kg qd × 28	脾臓、骨髄、腺胃、胸腺、精巣、卵巣及び子宮の病理組織学的所見	131000 (M) 99000 (F)	9270 (M) 7300 (F)	T_{max}: 8.0 (M) 8.0 (F)
4.2.3.2-2	マウス (rasH2)	非適用	経口 (XL184) + 皮下 (EXEL-1644)	5 mg/kg (XL184) + 20 mg/kg (EXEL-1644) qd × 28	注射部位に限局する肉眼所見及び病理組織学的所見（紅斑、混合細胞性炎症）	21200 (M) 14900 (F) 229000 (M) 233000 (F)	1870 (M) 1510 (F) 44300(M) 45900 (F)	5.7 (M) 4.2 (F) 3.8 (M) 4.6 (F)
4.2.3.2-3	ラット	非適用	経口	1 mg/kg qd × 8	NOAEL：1 mg/kg/day 未満〔卵巣（卵胞壊死）及び胃（炎症）の病理組織学的所見〕	24499 (F)	1408 (F)	13.1 (F)
				3 mg/kg qd × 8	ALT、AST、LDH、GGT、リパーゼ、アミラーゼの増加；卵巣（卵胞壊死）及び胃（炎症）の病理組織学的所見	57615 (F)	3231 (F)	12.3 (F)
				10 mg/kg qd × 8	ALT、AST、CK、LDH、GGT、リパーゼ、アミラーゼの増加：卵巣（卵胞壊死）及び胃（粘膜下浮腫及び炎症）の病理組織学的所見	286071 (F)	15180 (F)	21.7 (F)
				30 mg/kg qd × 8	ALT、AST、CK、LDH、GGT、リパーゼ、アミラーゼの増加：卵巣（卵胞壊死）及び胃（粘膜下浮腫及び炎症）の病理組織学的所見	640278 (F)	29910 (F)	185[b] (F)
				100 mg/kg qd × 5	途中死亡（5 日目に 6 例中 6 例）；副腎、骨髄、腎臓、肺、リンパ節、卵巣及び胃の病理組織学的変化	NC	NC	NC
4.2.3.2-4	ラット	適用	経口	1 mg/kg qd × 14	NOAEL	10978 (M)	853 (M)	9.62 (M)

表 2.6.6.3-1　XL184 の非臨床反復投与毒性試験（続き）

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	投与量	特記すべき所見	$AUC_{0\text{-}24}$[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] （時間）
4.2.3.2-4	ラット	適用	経口	5 mg/kg qd × 14	体重及び摂餌量減少：骨髄（枯渇）及びリンパ系組織（胸腺、脾臓、回腸の壊死）の病理組織学的所見	52152 (M)	4690 (M)	16.0 (M)
				15 mg/kg qd × 14	途中死亡（15 mg/kg/day で 11～21 日目に雄 10 例中 3 例、雌 10 例中 9 例）；体重及び摂餌量減少；造血組織、肝臓、消化器及び／又は腎臓の毒性を示唆する臨床病理学的変化、副腎、リンパ系組織、消化管、骨髄及び膵臓の病理組織学的変化	512771(M)	26733(M)	21.5(M)
4.2.3.2-5	ラット	適用	経口	1 mg/kg qd × 14	NOAEL	6780 (M)[c]	464 (M)[c]	10.1(M)[c]
				5 mg/kg qd × 14	体重及び摂餌量減少（回復期の 2 週目）；腎臓（糸球体基底膜の肥厚、尿細管の変性）、卵巣（黄体壊死）、下垂体及び副腎（壊死）に発現した有害とみなされる病理組織学的所見。いずれも全て改善。	36200 (M)[d]	2650 (M)[d]	8.04 (M)[d]
4.2.3.2-6	ラット	適用	経口	0.1 mg/kg qd × 26 週間		2632 (M) 4753 (F)	165 (M) 298 (F)	NC NC
				0.3 mg/kg qd × 26 週間	NOAEL	7851 (M) 14416 (F)	523 (M) 881 (F)	26.1(M) NC (F)
				1 mg/kg qd × 26 週間	雌で体重減少（21～26 週目）；途中死亡（雄 1 例）；1 mg/kg で軽度な ALT 増加がみられ、持続した変化であった。	29736 (M) 44086 (F)	2590(M) 2740 (F)	22.8(M) NA (F)
4.2.3.7.5-1	ラット	適用	皮下	0, 3, 10, 30 mg EXEL1644/kg qd × 14	皮下投与部位の肉眼所見（例、変色、痂皮、びらん及び／又は肥厚）及び相関する病理組織学的変化（表皮の過形成、潰瘍、滲出液、真皮の線維化、皮下組織の出血、壊死、慢性炎症及び線維化及び／又は付属器官の萎縮）。皮下投与部位の全ての病理組織学的所見は発現率及び／又は重症度が様々であり、対照群と被験物質投与群の間に一貫した差及び被験物質又は用量との間に一貫した関係がみられなかった。いずれの用量においても全身組織に被験物質に関連する病理組織学的変化はみられなかった。	692000[d] (M) 460000[d] (F)	104000[d] (M) 99300[d] (F)	8.8[d] (M) 8.2[d] (F)

表 2.6.6.3-1　XL184 の非臨床反復投与毒性試験（続き）

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	投与量	特記すべき所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] （時間）
4.2.3.2-7	イヌ	非適用	経口	500 mg/kg qd × 4	嘔吐及び異常便；体重及び／又は摂餌量減少；消化管、リンパ系組織及び／又は精巣の病理組織学的変化	784626 (M)	23332 (M)	25.6 (M)
				2000 mg/kg qd × 1	嘔吐及び異常便；体重及び／又は摂餌量減少；消化管、リンパ系組織及び／又は精巣の病理組織学的変化	377233 (M)[e]	16989 (M)[e]	17.6 (M)
4.2.3.2-8	イヌ	適用	経口	第 1 相 100 mg/kg qd ×7 日間、毒性のため投与終了時に試験終了	瀕死状態のため切迫剖検（投与 7 日目以降に雄 3 例中 3 例及び雌 3 例中 3 例）；骨髄、リンパ系組織及び消化管の可逆的な病理組織学的変化；骨、膵臓、眼、胆嚢及び中枢神経系に二次変化	199566 (M)[c] 135198 (F)[c]	12967 (M)[c] 10163 (F)[c]	5.06 (M)[c] 4.65 (F)[c]
				300 mg/kg qd × 6 日間、毒性のため投与終了時に試験終了	瀕死状態のため切迫剖検（投与 6 日目以降に雄 3 例中 2 例及び雌 3 例中 2 例）；骨髄、リンパ系組織、消化管の病理組織学的変化；骨、膵臓、眼及び胆嚢の二次変化	464851 (M)[c] 310576 (F)[c]	26500 (M)[c] 19120 (F)[c]	8.34 (M)[c] 8.06 (F)[c]
				1000 mg/kg qd × 5 日間、毒性のため投与終了時に試験終了	瀕死状態のため切迫剖検（投与 5 日目以降に雄 5 例中 4 例及び雌 5 例中 4 例）；骨髄、リンパ系組織、消化管の病理組織学的変化；骨、膵臓、眼及び胆嚢に二次変化	447389 (M)[c] 431916 (F)[c]	25134 (M)[c] 25120 (F)[c]	NA (M)[c] 9.52 (F)[c]
				第 2 相 10 mg/kg qd × 14 日間	NOAEL	8406 (M) 11408 (F)	824 (M) 1400 (F)	6.02 (M) 6.01 (F)
				第 2 相 100 mg/kg qd × 5 日間、毒性のため投与終了時に試験終了	瀕死状態のため切迫剖検（投与 5 日目以降に雄 2 例中 0 例及び雌 2 例中 1 例）；骨髄、リンパ系組織、消化管の可逆的な病理組織学的変化；骨及び胆嚢に二次変化	237419 (M)[c] 222059 (F)[c]	15650 (M)[c] 13500 (F)[c]	7.62 (M)[c] 9.96 (F)[c]
4.2.3.2-9	イヌ	適用	経口	0.2 mg/kg qd × 26 週間	若齢成体犬における不完全な性的成熟を示すと推定される卵巣の病理組織学的所見（黄体の欠如）	285 (M) 323 (F)	33.8 (M) 73.4 (F)	4.89 (M) 5.09 (F)

表 2.6.6.3-1　XL184 の非臨床反復投与毒性試験（続き）

添付資料番号	動物種	GLP	投与経路	投与量	特記すべき所見	AUC_{0-24}[a] (ng·hr/mL)	C_{max}[a] (ng/mL)	$t_{1/2}$[a] （時間）
4.2.3.2-9	イヌ	適用	経口	1 mg/kg qd × 26 週間	精巣及び卵巣重量の減少及び若齢成体犬における不完全な性的成熟を示すと推定される精巣（両側性の精子低形成）及び卵巣（黄体の欠如）の病理組織学的所見	2027 (M) 2012 (F)	317 (M) 426 (F)	8.53(M) 9.97 (F)
				5.0 mg/kg qd × 26 週間	NOAEL 途中死亡なし；臨床徴候、体重、摂餌量、眼科学的パラメータ、理学検査パラメータ、心電図パラメータ、臨床病理学的パラメータ、骨髄細胞検査、肉眼病理所見に変化なし；若齢成体犬における不完全な性的成熟を示すと推定される精巣（両側性の精子低形成）及び卵巣（黄体の欠如）の病理組織学的所見。	7757 (M) 6327 (F)	706 (M) 1008 (F)	12.6(M) 8.58 (F)
4.2.3.2-10	イヌ	適用	経口	30 mg/kg、10 日間→11 日間の休薬→20 mg/kg、111 日間（雄）又は 161 日間（雌）	瀕死状態のため途中切迫剖検（雄 2 例、雌 1 例）；体重減少、摂餌量減少、精巣及び卵巣重量の減少；精巣（両側性の精子低形成）、卵巣（黄体の欠如）、胸腺（リンパ球枯渇）、乳腺及び子宮（腺組織の減少）の病理組織学的所見。	18800 (M) 24800 (F)	2600(M) 2550 (F)	6.06(M) 7.65(F)

ALT：アラニントランスアミナーゼ、AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ、AUC_{0-24}：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度曲線下面積、CK：クレアチンキナーゼ、C_{max}：最高血漿中濃度、RCC：腎細胞癌、F：雌、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、GI：消化管、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、LDH：乳酸脱水素酵素、M：雄、NA：測定せず、NOAEL：無毒性量、NOEL：無影響量、qd：1 日 1 回、SC：皮下、$t_{1/2}$：半減期

a: 最終投与後における値。特記なき場合は雌雄動物合算の平均。

b: 血漿中濃度の消失相が特定できなかったために半減期は過大評価した可能性あり。

c: 1 日目の投与後の値。

d: EXEL-1644 の 15 日目の 30 mg/kg/day 投与後の曝露量。

e: C_{max} 及び AUC_{0-24} は 1 日目の単回投与後の血漿中濃度から算出した。

参考として、60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人んがん患者における定常状態（19 日）での平均血漿中濃度は約 37,513 ng/mL であった（5.3.5.4-1）。

2.6.6.3.2.2 主要な 14 日間反復投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4、-5（評価）

げっ歯類を用いた主要な 2 週間反復投与毒性試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 1、5、又は 15 mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系ラット（10 例/性別/群）に 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した。投与液は 10 mL/kg の一定容量で投与した。追加コホート（5 例/性別）では、溶媒対照のみ又は XL184 を 15 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 14 日間投与し、28 日間の休薬期間後に剖検し、XL184 に関連する変化の回復又は遅延発現を評価した。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重及び摂餌量（週 1 回）、剖検時の臨床病理学的変化（16 日目、主試験：44 日目、回復期）、肉眼剖検所見、器官重量の変化及び試験実施計画書に規定された組織の病理組織的評価に基づいた。トキシコキネティクス解析のみを目的としたコホート（雄 12 例/コホート）では XL184 を含有する製剤〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕を 1、5、又は 15 mg/kg/day の用量で投与した。トキシコキネティクス解析コホートから血漿中薬物濃度の解析用に血液試料を投与前並びに投与 1 及び 14 日目の投与後 48 時間まで 8 回の採取時点で採取した（3 例/採血時点）。

血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、血漿中 C_{max} 及び AUC_{0-24} が XL184 増量に伴い増加することが示された。また、1 及び 14 日目の AUC_{0-24} は、ほぼ XL184 の用量増量に比例した増加がみられた。但し、14 日目の 15 mg/kg/day 投与群では、XL184 の用量比を上回る増加が認められた。一方で、C_{max} 値は XL184 の増量に伴い 1 日目には用量比以下の、14 日目には用量比以上の増加がみられた。XL184 の用量が 1：5：15 倍で増量（1、5、又は 15 mg/kg/day）するのに伴い、1 日目の C_{max} 値は 1：3.7：10 倍で、AUC_{0-24} 値は 1：4.2：14 倍で増加した。14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は、15 倍の用量範囲においてそれぞれ 1：5.5：31 倍及び 1：4.8：47 倍増加した。XL184 を 1 又は 5 mg/kg/day で 1 日 1 回反復投与することによる全身性の薬物蓄積を示す根拠はみられなかった。しかし、15 mg/kg/day 投与群では、14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値が 1 日目と比べてそれぞれ 3.1 倍及び 3.8 倍増加したことから、全身性の薬物蓄積が示唆された。15 mg/kg/day 投与群における t_{max} は、14 日目（投与後 12 時間）を除いて投与 6 時間後であった。14 日目の血漿中消失半減期は 9.62～21.5 時間であり、用量が増加するにつれて増加した。終末相血漿中薬物濃度データが少なかったことから、1 日目の血漿中消失半減期は推定できなかった。

XL184 の 15 mg/kg/day 投与群で、雄 2 例（それぞれ 14 及び 15 日目に死亡）及び雌 2 例（いずれも 11 日目に死亡）に途中死亡が発生した。また、15 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び雌 7 例が瀕死状態のため安楽死に処された（15～21 日目）。これらの雌のうち 2 例は回復期の 1 週目に安楽殺された。主試験での 15 日目の計画剖検時に 15 mg/kg/day 投与群において十分な数のラットを評価できるように、回復群のラット数を性別あたり 4 例に減らした。
15 mg/kg/day の用量で投与したラットにみられた一般状態の変化は、頭部振戦、円背位、削痩、自発運動低下、異常便（少量、無形便、液状便）、透明な眼滲出液、閉眼、不規則呼吸及び体表温低下であった。これらの一般状態変化は概ね XL184 投与の中止により改善したが、雌 1 例は状態悪化が継続し、21 日目に瀕死状態のため安楽殺された。5 mg/kg/day 投与群における一般状態の変化は、雄 1 例の無形便のみであり、発現率が低かったため本所見は毒性とみなされなかった。

体重は 15 mg/kg/day 投与群で雄（2 及び 3 週目）及び雌（3 週目、回復 1 週目）共に対照群よりも有意に低かった。15 mg/kg/day 投与群における体重増加量も雄（1～3 週目）及び雌（2 及び 3 週目）共に対照群よりも有意に低かったが、回復期には有意に高くなった（雄の 4 及び 5 週目）。5 mg/kg/day 投与群における平均体重増加量は雄において 2 週目に有意に低かった。4 週間の回復期中の 15 mg/kg/day 投与群における全体的な体重増加量は、雄では対照群と同等であったが、雌ではやや低かった。摂餌量は、5 及び 15 mg/kg/day 投与群の両方において 2 週間の投与期で有意に減少し、15 mg/kg/day 投与群については 4 週間の回復期のいくつかの期間（例えば雄で 3 週目、雌で 6 週目）でも有意に減少した。

XL184 投与によって、造血組織、肝臓、消化管及び／又は腎臓における毒性と一致する多くの臨床病理学的パラメータに対して影響がみられた。変化は用量依存的であり、主に 15 mg/kg/day 投与群でみられた。造血組織における毒性は、網状赤血球数、血小板数、赤血球数及び白血球数（主にリンパ球及び好中球）の有意な減少に反映された。ヘモグロビン及びヘマトクリットも有意に低下した。肝毒性は ALT 及び AST 値の有意な増加により示された。総蛋白及びアルブミンの顕著な減少は肝臓、腎臓及び／又は消化管組織機能に対する毒性を示した。尿蛋白増加及び潜血を示す尿検査結果により、腎尿細管の損傷が示唆される。しかし、尿比重が正常で血中尿素窒素が増加していることから腎前性の原因（例：脱水）も示唆される。全般的に雌の方が雄よりも重度に影響を受けた。1 mg/kg/day 投与群で、XL184 投薬起因の所見は雌雄ともに ALT 値の極微な上昇のみであった。

対照群の値と比較において 5 又は 15 mg/kg/day 投与群で複数の器官で絶対重量に統計学的に有意な差が、体重比の器官重量での統計学的有意差の有無に関わらず認められた。恐らくこの所見は多くの器官において 15 mg/kg/day 投与群の雌雄共にみれらた投与期終了時の体重の統計学的有意な減少を特徴とした XL184 投薬起因の全身毒性を反映している。脾臓及び胸腺重量の減少並びに副腎重量の増加にのみ関連する病理組織学的な変化がみられた。

15 mg/kg/day 投与群の雄及び雌において剖検時にみられた XL184 投与起因と思われる肉眼所見は、副腎の腫大、斑点及び赤色化、並びに十二指腸及び胆管の肥大であった。回復期後の剖検時に XL184 に関連する肉眼所見はみられなかった。

15 mg/kg/day 投与群において複数の組織に XL184 投与起因と推定される病理組織学的所見がみられた。（発現率及び／又は重症度並びに動物の恒常性に対して予測される影響に基づいて）毒性とみなされる病変は、副腎（皮質壊死；皮質血管拡張）、リンパ系組織（胸腺、脾臓及び回腸のリンパ球壊死）、大腿骨及び胸骨骨髄（枯渇）、消化管（腺胃の粘膜下浮腫及び急性炎症；空腸の粘膜浮腫及び急性炎症；並びに十二指腸の急性炎症及び粘膜浮腫／出血）及び膵臓（腺房細胞変性及び壊死）にみられた。胆管の炎症も毒性所見と推定された。15 mg/kg/day 投与群においてはそれ以外の病理組織学的病変も特定されたが、重症度が極微～軽微であること、発現率が低いこと、さらにはその原因がおそらく適応反応であることから、病理評価担当者によって毒性ではないと判断された。これらの毒性でない所見は、肝臓（肝細胞肥大及び空胞化）、腎臓（尿細管変性及び糸球体基底膜の肥厚）及び下垂体（好塩基細胞の肥大及び空胞化）にみられた。5 mg/kg/day 投与群において、XL184 起因の毒性病変はリンパ系組織及び造血組織にのみみられた（胸腺、脾臓及び回腸の極微なリンパ球壊死並びに胸骨及び大腿骨骨髄の極微な枯渇）。1 mg/kg/day の用量で 14 日間投与したラットにおいて XL184 投薬起因の病理組織学的変化はみられなかった。28 日間の回復期の終了時に、

これらの病理組織学的変化の大部分は全くみられないか、対照群と 15 mg/kg/day 投与群で重症度及び発現率が同等であったから、可逆的と考えられた。胆管過形成が回復コホートの全ての雌雄でみれらたが、15 mg/kg/day 投与群の主コホートでは雌雄ともにみられなかった。回復コホートで毒性と判定された XL184 関連所見は、副腎皮質の壊死であり、これらは 15 mg/kg/day で投与した雄 4 例中 1 例のみにみられ、雌ではみられなかった。

本試験の所見に基づいて、XL184 を Sprague-Dawley 系ラットに 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した時の NOAEL は 1 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 10,978 ng·hr/mL、雄 14 日目）と推定された。

特定された不純物であるオルソ-フルオロ XL184 を 0.2%（面積百分率）の濃度で含有するロット [redacted] の XL184 の適格性を評価するためにげっ歯類を用いた 2 つ目の 2 週間反復投与毒性試験を実施した。溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 1 又は 5 mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley ラット（10 例/性別/群）に 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した。投与液は 10 mL/kg の一定容量で投与した。溶媒対照のみ又は XL184 を 5 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 14 日間投与し、剖検前に 14 日間の休薬期間を設けて、XL184 に関連する変化の回復又は遅延発現を評価する追加コホート（5 例/性別）を設定した。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重及び摂餌量（週 1 回）、剖検時の臨床病理学的変化（15 日目、主試験：46 日目、回復期）、眼科学的及び肉眼剖検所見、器官重量の変化及び試験実施計画書に規定される組織の病理組織学的評価に基づいて行った。トキシコキネティクス解析のみを目的としたコホート（雄 12 例/コホート）には、XL184 を含有する溶液〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）で溶解〕を 1 又は 5 mg/kg/day の用量で投与した。雄 6 例からなる追加のトキシコキネティクス解析用コホートには溶媒対照のみを投与した。トキシコキネティクス解析用コホートから、血漿中薬物濃度の解析用の血液試料を投与前並びに投与 1 日目の投与 24 時間後までの 8 回の採取時点で採取した（3 例/採血時点）。血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析によりトキシコキネティクスモデリングを実施した。

XL184 に関連する死亡、一般状態変化及び眼科学的な変化は認められなかった。5 mg/kg/day 投与群の雌のみに回復期の 14 日目に体重の有意な減少がみられた。5 mg/kg/day 投与群の雌雄の回復期 8～14 日目における体重変化量は、対照群と比べて有意に低かった。投与期には投与に関連する摂餌量への影響はみられなかったが、5 mg/kg/day 投与群の雄では回復期 2 週目に摂餌量の統計学的に有意な減少がみられた。

XL184 の 5 mg/kg/day 投与は比較的軽度な臨床病理学的な作用をもたらしたが、その一部は、雌雄における極微～軽度の好中球数及び血小板数の低値、軽度の AST 及び ALT 値の高値など、造血組織及び肝臓の毒性に一致した。1 mg/kg/day 投与群における注目すべき唯一の臨床病理学的所見は、雌雄ともに血小板数の極微な減少及び ALT 値の極微な増加であった。これらの所見は全て回復後に可逆性を示した。

投与期終了時の器官重量において 5 mg/kg/day 投与群で XL184 投薬起因の変化がみられ、その内訳は、雄の肝重量の極微な減少、雌の胸腺重量の軽微な減少及び雌の腎重量の軽微な増加であった。これらの変化は回復期終了時にはみられなかった。

5 mg/kg/day 投与群のみで、XL184 投薬起因の病理組織学的所見が投与期終了時にみられた。病変は骨（大腿骨骨端軟骨の肥厚）、骨髄（大腿骨の細胞減少）、腎臓（糸球体基底膜の肥厚及び尿細管変性）、副腎（皮質壊死及び類洞の拡張）、卵巣（黄体低形成及び／又は壊死）、下垂体（前葉の好塩基性細胞の肥大及び空胞化）及び胸腺（リンパ球壊死）にみられた。回

復期終了後の 5 mg/kg/day 投与群の雌における腎好塩基性尿細管の発現率及び重症度のわずかな増加は、投与期終了時に存在した尿細管変性に対する再生反応と推定された。その他の病理組織学的所見は全て、回復期後には全くみられず、大腿骨骨端軟骨、骨髄、腎糸球体、副腎、下垂体、卵巣及び胸腺の変化の完全な回復が示された。投与期終了時の病理組織学的所見は、骨髄の変化（毒性というほどに重度ではなかった）、骨端軟骨の変化（変化がわずかであり完全に可逆的であったため毒性とみなされなかった）、下垂体の変化（副腎の変化に対する反応と推定された）及び胸腺リンパ球壊死（ストレス反応とみなされたため毒性とは判断されなかった）を除き、全て毒性かつ可逆的と判断された。

本試験の所見に基づいて、XL184 を Sprague-Dawley ラットに 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した時の NOAEL は 1 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 6,789 ng·hr/mL、雄 1 日目）と推定された。この NOAEL は上記の XL184 のラット 14 日間毒性試験の結果と一致する。

2.6.6.3.2.3 主要な 6 ヵ月間反復投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（評価）

げっ歯類を用いた主要な慢性毒性試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 0.1、0.3、又は 1.0 mg/kg/day の用量で Sprague-Dawley 系ラット（20 例/性別/群）に 1 日 1 回 26 週間強制経口投与した。投与液は 1 mL/kg の一定容量で投与した。XL184 に関連する変化の回復又は遅延発現を評価するため、追加コホート（6 例/性別）には溶媒対照のみ又は XL184 を 1.0 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回連続 26 週間の投与の後、剖検前に 28 日間の休薬期間を設けた。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重及び摂餌量（最初の 13 週間は週 1 回、それ以降は 4 週おき）、検眼鏡検査による評価（投与前、投与終了時又は回復期後の剖検時）、臨床病理学的変化（投与前、投与後 1 及び 3 ヵ月目、投与終了時又は回復期後の剖検時）、肉眼剖検所見、器官重量の変化及び試験実施計画書に規定される組織の病理組織的評価に基づいた。トキシコキネティクス解析のみを目的としたコホート（9 例/性別/コホート）では、XL184 投与液〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕を 0.1、0.3、又は 1.0 mg/kg/day の用量で投与した。9 例の雄及び雌からなる追加のトキシコキネティクス解析コホートには溶媒対照のみを投与した。投与 1、28 及び 178 日目に、トキシコキネティクス解析コホートから血漿中薬物濃度の解析用の血液試料を投与前および投与 24 時間後までの 8 時点で採取した（3 例/採血時点）。血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析によりトキシコキネティクスモデリングを実施した。

トキシコキネティクス解析により、血漿中 C_{max} 値はほぼ用量に比例して増加するが、血漿中 $AUC_{0\text{-}24}$ 値は用量比をやや下回って増加することが示された。反復投与後に XL184 の蓄積がみられ、178 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ 値は 1 日目の 3.6～4.3 倍であり、蓄積には用量又は性別による傾向はなかった。0.3 及び 1.0 mg/kg/day の用量で投与した時の XL184 の血漿中消失半減期は 8～26 時間であり、投与期間の延長と共に増加するようであった。血漿中 t_{max} は投与 3～6 時間後にみられた。雌における曝露量は概して雄よりも高く、曝露量に性差があることが示唆された。

主試験において 6 例のラットが死亡するか、瀕死状態のため安楽死に処された。内訳は、対照群の雄 1 例及び雌 2 例、並びに 1.0 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び雌 2 例であった。これらの死亡は、1.0 mg/kg/day 投与群の雄 1 例を除いて投薬起因ではないと判断された。この高

用量群の雄では、肉眼及び病理組織学的評価で死因を特定できなかったため、投薬起因の死亡とみなされた。主な一般状態の変化は折れた歯であった。用量依存的に発現率が増加し、また投与期の後半に初めてみられた。1.0 mg/kg/day 投与群の雌において投与期の終了時までに体重は有意に減少したが、極微な減少（対照群と比べて 10%低値）に過ぎず、回復期後に改善した。摂餌量、眼科学的検査又は血液学的パラメータ、尿検査、骨髄細胞診、肉眼検査又は器官重量に毒性学的に意義のある被験物質の影響はみられなかった。主に 1.0 mg/kg/day 投与群において、雌雄ともに投与期の 1 及び 3 ヵ月目並びに投与期の終了時に、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）が対照群及び投与前の値と比べて統計学的に有意に上昇した（但し回復期後にはみられなかった）。しかし、これらの変化には用量依存性がみられなかったこと、変化の度合いが小さかったこと及び値が概ね実験施設の背景値の範囲内であったことから、毒性学的な意義があるとはみなされなかった。

臨床生化学的パラメータの変化は、主に雌雄における軽度（2 倍未満）の用量依存的な ALT 値の増加であり、1.0 mg/kg/day 投与群の雌雄において 1 ヵ月目、3 ヵ月目及び計画剖検時に、0.3 mg/kg/day 投与群の雄においては 1 及び 3 ヵ月目で統計学的に有意であった。1.0 mg/kg/day 投与群の回復期に、雌において ALT 及び AST 値が軽度に増加し、雄では ALP 値が軽度に増加した。1.0 mg/kg/day 投与群では投与期の終了時に総蛋白、アルブミン及びグロブリン量にも極微な（しかし統計学的に有意な）減少がみられた。XL184 投与群で肝臓に関連する病理組織学的所見はみられなかった。

投与期終了時又は回復期後の剖検時において、雌雄いずれにも XL184 に関連する毒性学的に意義のある器官重量の変化はみられなかった。1.0 mg/kg/day 投与群の雄において、脾臓及び精巣の絶対重量がそれぞれ 13%及び 14%減少した。回復期にも、精巣及び精巣上体の重量は対照群と比べてそれぞれ 14%及び 17%低かった。1.0 mg/kg/day 投与群の雌において、胸腺重量が有意に 27%減少した。子宮と子宮頸部の総重量も、0.1 及び 0.3 mg/kg/day 投与群で対照群と比べてそれぞれ有意に 29%及び 23%増加し、1.0 mg/kg/day 投与群では有意ではないものの 12%増加した。対照群と比べて重量に差が示されたいずれの組織でも、関連する病理組織学的所見はみられなかった。投与期及び回復期終了時に雄の生殖組織の重量が減少したため、精巣及び精巣上体に詳細な組織形態学的評価を実施した。精巣の変性又は壊死若しくは細胞層の喪失のエビデンスはみられなかった。また、精巣上体は正常な外観の精細胞で満たされていた。したがって、器官重量の差は全て偶発的なものとみなされた。

1 mg/kg/day 投与群の雌雄で、可逆的な慢性進行性腎症（CPN）の重症度及び／又は発現率が軽微に増加していることで、腎臓における病理組織学的な変化が認められた。1 mg/kg/day 投与群の雄では、19 例中 4 例に軽度の変化がみられたのに対し、対照群並びに 0.1 及び 0.3 mg/kg/day 投与群には極微な変化のみがみられた。1.0 mg/kg/day 投与群の雄は、両側性病変の発現率（19 例中 16 例）も、対照群並びに 0.1 及び 0.3 mg/kg/day 投与群の雄（それぞれ 15 例中 9 例、14 例中 10 例及び 13 例中 9 例）と比べてやや高いことが示された。回復時に、雄 6 例中 1 例のみが軽度 CPN を示したのに対し、対照群の雄 5 例及び 1.0 mg/kg/day 投与群の雄 4 例では全て軽微な CPN であった。雌では、対照群並びに 0.1 及び 0.3 mg/kg/day 投与群（それぞれ 20 例中 6 例、20 例中 4 例及び 20 例中 5 例）と比べて 1.0 mg/kg/day 投与群（20 例中 12 例）の CPN の発現率及び重症度の増加が明らかにみとめられた。軽度な病変が認め

られた 1.0 mg/kg/day 投与群の雌 2 例を除き、他のすべての雌での変化は軽微であった。また、CPN を発現した 1.0 mg/kg/day 投与群の雌のうち 11 例は病変が両側性であったのに対し、対照群の雌で両側性病変がみられたのは 2 例、0.1 mg/kg/day 投与群では 1 例、0.3 mg/kg/day 投与群では 2 例にとどまった。回復コホートの 1.0 mg/kg/day 投与群において、雌 6 例中 5 例が CPN を示した〔4 例は両側性病変（1 例は軽度、3 例は極微）及び 1 例は片側性病変（軽微）〕。回復コホートの対照群では、雌 1 例のみが CPN を有し（軽微、両側性病変）、他に CPN がみられた動物はいなかった。ラットにおいては非常に多くの生体異物が CPN の進行を加速することが示されている。本試験では、XL184 を投与したラットにおける CPN の発現率及び／又は重症度の増加は毒性とはみなされなかった。CPN の加速による主な懸念は、長期試験における動物の生存である[1]。

本試験における所見はいずれも、動物の健康に有害なものではないとみなされた。しかし、1.0 mg/kg/day 投与群の雄 1 例における死因が決定できなかったため、この所見は投薬起因と推定された。したがって、XL184 を 180 日間長期経口投与したときの NOAEL は 0.3 mg/kg/day（雄及び雌においてそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ = 7,851 ng·hr/mL 及び 14,416 ng·hr/mL）と考えられた。AUC は 60 mg（FBE）の XL184 を 1 日 1 回投与した日本人がん患者における定常状態での血漿中曝露量の 0.2 倍以上と推定される。

2.6.6.3.3 イヌ

2.6.6.3.3.1 イヌにおける用量設定試験

：**添付資料番号 4.2.3.2-7（参考）**

イヌにおいて XL184 の用量設定反復投与経口毒性試験を実施した。雄ビーグル犬（2 例/群）に、XL184〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕を 2000 mg/kg/day の単回（強制）経口投与（群 1）又は 500 mg/kg/day の 1 日 1 回連続 4 日間投与（群 2）した。毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重（週 1 回）、摂餌量（定性、1 日 1 回）、臨床病理学的変化（群 1：投与前、投与後約 48 時間及び 15 日目、群 2：投与前及び 6 日目）、肉眼剖検所見及び試験計画書に規定される組織の病理組織学的検査に基づいて行った。全てのイヌから血漿中薬物濃度解析のため、投与 1 日及び 4 日目（群 2 のみ）の投与前及び投与 24 時間後（1 日目）又は 48 時間後（4 日目）までの 7 又は 8 回の採取時点に血液試料を採取した。個々の血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析によりトキシコキネティクスモデリングを実施した。

群 1 及び 2 の群平均血漿中 XL184 濃度データについてノンコンパートメント解析を実施した。XL184 を 500 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回連続 4 日間反復投与後の血漿中薬物 C_{max} 値は 1 日目の値と比べてわずかに増加（2 倍未満）したが、$AUC_{0\text{-}t}$ 値については増加量がやや大きかった（約 3 倍）。これらのデータから、1 日 1 回反復投与により薬剤の蓄積が発生することが示唆される。しかし、500 mg/kg/day の用量における 1 日目の投与後に明確な終末期消失相はみられなかったため、本剤の血漿中消失半減期及び $AUC_{0\text{-}t}$ 値を正確に推定できなかった。2000 mg/kg/day での単回投与及び 500 mg/kg/day での反復投与 4 日目では、血漿中消失半減期は投与 17.6～25.6 時間後、t_{max} 値は投与 3～6 時間後であった。XL184 の全身曝露量は、用量の増量（500 mg/kg/day から 2000 mg/kg/day）と共に用量比をやや下回って増加することが示された。

途中死亡はみられなかった。一般状態の変化としては、1 日目（2000 mg/kg/day）又は 2 日目（500 mg/kg/day で連続 4 日間）の投与後 1 時間以降の嘔吐及び試験期間を通じて複数日にみられた異常便（液状便、軟便、粘液便及び／又は変色便）であった。群 2（500 mg/kg/day で連続 4 日間）におけるこれらの所見の発現率及び発現頻度は投与期間により変化しなかった。2000 mg/kg/day の用量で単回投与した時、1～2 週目に体重がやや減少したが、3 週目には回復した（群 1）。この群の摂餌量は 1 週目に減少したが 2 週目に増加した。500 mg/kg/day で連続 4 日間反復投与した時、1～7 日目に体重が有意に減少し（16.7%及び 18.3%）、摂餌量が顕著に減少した（群 2）。

XL184 を 2000 mg/kg/day の用量で単回投与した時の臨床病理学的変化として、造血組織毒性を示す血液学的パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少）及び肝毒性を示す血液生化学的パラメータ（ALT、AST、ALP 及びコレステロールの増加）の両方に影響がみられた。群 1 ではグロブリン及び血糖値も低下した。XL184 を 500 mg/kg/day の用量で連続 4 日間投与した時には、消化管障害に関連すると考えられる血液学的変化（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加）及び脱水を示す臨床生化学的変化（総蛋白及びグロブリン量の増加、ナトリウム、塩化物及びカルシウムの減少）がみられた。一方、本用量における網状赤血球及びリンパ球数の減少は XL184 に関連する直接的な所見であると考えられた。

XL184 を 500 mg/kg/day の用量で連続 4 日間投与したイヌにおいて剖検時にみられた消化管の肉眼的変化は XL184 投与に関連すると考えられた。これらの変化は、胃、結腸及び直腸における暗調化であり、以下に記述する病理組織学的所見と相関していた。XL184 を 500 mg/kg/day の用量で連続 4 日間投与したイヌ 1 例では腎盂の拡張もみられたが、2000 mg/kg を単回投与したイヌでは肉眼的変化は確認できなかった。

XL184 投与に関連する病理組織学的変化が消化管組織、リンパ系組織及び精巣にみられた。500 mg/kg/day 投与群では、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節及び消化管全般（胃、小腸及び大腸、並びに直腸）において、程度は様々であるが、総じて顕著なリンパ球壊死が認められた。回腸、盲腸及び結腸では、粘膜固有層及び粘膜下の慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜表面の軽微な壊死がみられた。500 mg/kg/day の用量で連続 4 日間投与したイヌはいずれも、中等度～中重度の精巣生殖細胞変性がみられた。2000 mg/kg/day で単回投与したイヌでは、14 日間の回復期間後にリンパ系組織の障害はみられなかった。しかし、回腸のパイエル板には回復期における旺盛な再生反応を示すリンパ球過形成がみられた。2000 mg/kg/day の用量で単回投与したイヌにみられる精巣生殖細胞変性は、500 mg/kg/day で連続 4 日間投与したイヌよりも重症度が低かった。

本用量設定試験で得られた結果に基づいて、XL184 をビーグル犬に連続 4 日間経口投与した時の MTD は約 500 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24}$ = 784,626 ng·hr/mL）であった。

2.6.6.3.3.2 イヌにおける 14 日間反復投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）

2 週間反復投与毒性試験において、溶媒対照〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）〕又は XL184 を 100、300、又は 1000 mg/kg/day の用量で（強制）経口投与するようビーグル犬群（3 例/性/群）を割り付けた。別途追加群（2 例/性/群）として、溶媒対照又は XL184 を

1000 mg/kg/day の用量で 14 日間投与した後、最終剖検（42 日目）前に 28 日間の休薬期間を設けて、XL184 に関連する毒性の可逆性を評価した。投与液は 15 mL/kg の容量で投与した。予期しない毒性の発現により、1000 mg/kg/day 投与群、300 mg/kg/day 投与群及び残りの用量群についてそれぞれ 5 日目、6 日目及び 7 日目に投与を中止した。試験計画書の改訂により本試験に第 2 期（フェーズ 2）を追加し、フェーズ 1 の対照群のイヌを 2 週間の休薬期間後に溶媒対照（3 例/性/群）又は XL184 を 100 mg/kg/day の用量で投与する群（2 例/性/群）に再度割り付けた。また未投与の予備のイヌを XL184 を 10 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 14 日間投与する追加の用量群に雌雄 2 例ずつ割り付けた。フェーズ 2 のイヌには、より少量である 1 mL/kg の容量で投与液〔EtOH：PEG 400：RO 水（5：45：50）で調製〕を投与した。フェーズ 2 において、10 mg/kg/day 投与群のイヌは予定された 14 日間の投与を問題なく完了したが、100 mg/kg/day 投与群については、顕著な一般状態変化が発現したため 5 日目以降は投与を中止した。

毒性の評価は、一般状態（1 日 2 回）、体重（投与期は週 2 回以上、それ以降は週 1 回）、摂餌量（週 1 回）及び臨床病理学的変化（投与前、投与 6 又は 7 日目及び予定される最終剖検時）、肉眼剖検所見、器官重量及び試験計画書に規定される組織の病理組織学的検査に基づいて行った。全てのイヌから、投与前、並びに 1 日目の投与 24 時間後まで及び最終投与 48 時間後までの 7 又は 8 回の採取時点（1000 又は 100 mg/kg/day で投与したフェーズ 1 の群については 5 又は 7 日目、300 mg/kg/day で投与したフェーズ 1 の群からは投与 24 時間後の試料のみを採取した）に、血漿中薬物濃度の解析用に血液試料を採取した。個々の血漿中 XL184 濃度データのノンコンパートメント解析により、トキシコキネティクスモデリングを実施した。

血漿中薬物濃度データのトキシコキネティクスモデリングにより、C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は、用量が 10 mg/kg/day から 100 mg/kg/day（フェーズ 2）及び 100 mg/kg/day から 300 mg/kg/day（フェーズ 1）に増量するにつれて概ね増加した。しかし、用量を 300 mg/kg/day から 1000 mg/kg/day に更に増量しても、曝露量の顕著な増加はみられなかった。XL184 の初回投与後に、C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は 10 mg/kg/day から 100 mg/kg/day に増量した場合は用量比を上回って増加し（フェーズ 2）、100 mg/kg/day から 1000 mg/kg/day に増量した場合は用量比を下回って増加した（フェーズ 1）。忍容性が良好であった 10 mg/kg/day の用量で、反復投与後に C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は経時的に増加し、XL184 の蓄積の可能性が示された。全身毒性がみられた 100 mg/kg/day の用量で、反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は概して 1 日目の値よりも低く、反復投与後の XL184 の吸収又は排泄に変化がある可能性が示された。平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} 値に顕著な（2 倍超の）性差はみられなかった。投与量／濃度が曝露量に与える影響を本試験のフェーズ 1 及び 2 において 100 mg/kg/day の用量で評価した。フェーズ 2（投与量 1 mL/kg 及び投与濃度 100 mg/mL）における平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は、フェーズ 1（投与量 15 mL/kg 及び投与濃度 6.67 mg/mL）よりも約 20～40%高かった。XL184 は経口投与後迅速に吸収され、平均 t_{max} 値はフェーズ 1 の全ての採取日において 2.25～12.0 時間、フェーズ 2 の全ての採取日において 2.25～7.50 時間の範囲であった。XL184 の血漿中濃度は、最高濃度に達した後速やかに低下し、$t_{1/2}$ 値はフェーズ 1 の全ての採取日において 4.65～9.52 時間、フェーズ 2 の全ての採取日において 4.83～9.96 時間の範囲であった。消失半減期は用量の増